Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Projet de décision réglementaire PRDD2003-04

Fenhexamide

Il est proposé d'accorder une homologation complète à la matière active fenhexamide et aux formulations Elevate 50 WDG et Decree 50 WDG, employés contre *Botrytis cinerea*, en application de l'article 13 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA)

Ce projet de décision réglementaire (PDR) présente un sommaire des données reçues et les raisons à l'origine du projet d'homologation complète de ces produits. L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) acceptera les commentaires écrits concernant cette proposition jusqu'à 45 jours après la date de publication du présent document. Veuillez envoyer tous vos commentaires au coordonnateur des publications à l'adresse ci-dessous.

(also available in English)

Le 24 mars 2003

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec la :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN: 0-662-88659-3
Numéro de catalogue : H113-9/2003-4F

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2003

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Avant-propos

Ce projet de décision réglementaire (PDR) annonce l'homologation complète de la matière active fenhexamide et de la formulation Elevate 50 WDG, employés contre *Botrytis cinerea* sur la vigne et le fraisier, ainsi que de la formulation Decree 50 WDG sur les plantes d'ornement.

L'ARLA avait antérieurement accordé une homologation temporaire pour l'utilisation de ces produits sur la vigne, le fraisier et les plantes d'ornement, assortie de l'exigence selon laquelle la société Arvesta Corporation (anciennement Tomen Agro, Inc.) effectue des études complémentaires (notamment la production de données sur des lots de la matière active de qualité technique, et des recherches sur la bioaccumulation chez le poisson, sur la biotransformation dans les sols aérobies et sur la dissipation sur le terrain en milieu terrestre). La société a comblé ces lacunes dans les données de manière adéquate, et le présent document décrit de manière détaillée l'exposé raisonné de nature scientifique concernant ces produits. L'Elevate 50 WDG et le Decree 50 WDG sont des formulations identiques du fenhexamide. Par conséquent, les études mentionnées dans ce document où était utilisée la formulation Elevate s'appliquent également au Decree 50 WDG.

Le fenhexamide a été examiné de concert au Canada par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) et par le United States Environmental Protection Agency (EPA).

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations; classification proposée et étiquettes 1
- 1.1 Description de la matière active et des préparations qui la contiennent 1
- 1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active 2
- 1.3 Détails relatifs à l'utilisation et autres renseignements 4

2.0 Méthodes d'analyse 4
- 2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue 4
- 2.2 Méthode d'analyse des formulations 4
- 2.3 Méthodes d'analyse des résidus 5
  - 2.3.1 Méthodes pour résidus multiples appliquées à l'analyse du résidu 5
  - 2.3.2 Méthodes d'analyse de résidus dans les végétaux et les produits végétaux 5
  - 2.3.3 Méthodes d'analyse du résidu dans les aliments d'origine animale 6

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 7
- 3.1 Effets d'importance sanitaire pour les humains et pour les animaux, issus de l'exposition de ceux-ci à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à leurs produits de transformation 7
  - 3.1.1 Absorption, distribution, métabolisme et excrétion 7
  - 3.1.2 Toxicité aiguë - MAQT et formulation 9
  - 3.1.3 Génotoxicité 9
  - 3.1.4 Toxicité subchronique et chronique 9
  - 3.1.5 Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement 15
  - 3.1.6 Neurotoxicité (aiguë, différée et subchronique) 19
  - 3.1.7 Résumé intégré des essais toxicologiques 19
- 3.2 Détermination de la dose quotidienne admissible (DQA) 24
- 3.3 Dose aiguë de référence 24
- 3.4 Choix d'un effet de seuil toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition occasionnelle ou professionnelle 24
- 3.5 Limite dans l'eau potable 25
- 3.6 Effets sur la santé humaine et animale que présente l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient 25
  - 3.6.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manipulent ces produits 25
  - 3.6.2 Exposition occasionnelle 27
  - 3.6.3 Exposition professionnelle 27

4.0 Résidus 28
4.1 Définition des résidus en fonction des limites maximales de résidus (LMR) 28
4.1.1 Définition des résidus en fonction des limites maximales de résidus(LMR) 28
4.1.2 Définition du résidu dans les aliments d'origine animale en fonction des limites maximales de résidus (LMR) 30
4.2 Innocuité du résidu pour les consommateurs 31
4.3 Innocuité du résidu pour les travailleurs 32
4.4 LMR proposées et conformité aux LMR existantes 32
4.4.1 Conformité aux LMR existantes 32
4.4.2 LMR proposées 32
4.5 Proposition de LMR à l'importation 33

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement 33
5.1 Comportement et devenir dans le sol 33
5.1.1 Phototransformation dans le sol 34
5.1.2 Biotransformation aérobie dans le sol 34
5.1.3 Biotransformation anaérobie dans le sol 34
5.1.4 Étude sur le terrain portant sur la dissipation 35
5.1.5 Mobilité : adsorption et désorption dans le sol 35
5.1.6 Mobilité : lessivage dans les colonnes de sol 35
5.1.7 Mobilité : chromatographie sur couche mince de sol 36
5.1.8 Mobilité : lessivage au champ 36
5.1.9 Concentration prévue dans les sols 36
5.2 Comportement et devenir dans les systèmes aquatiques 36
5.2.1 Hydrolyse 36
5.2.2 Phototransformation dans l'eau 36
5.2.3 Biotransformation aérobie en milieu aquatique 37
5.2.4 Biotransformation anaérobie en milieu aquatique 38
5.2.5 Concentration prévue dans l'eau 39

6.0 Effets sur les espèces non ciblées 39
6.1 Effets sur des espèces terrestres non ciblées 39
6.1.1 Oiseaux sauvages 39
6.1.2 Mammifères à l'état sauvage 40
6.1.3 Abeille 40
6.1.4 Arthropodes prédateurs et parasites 40
6.1.5 Lombric 40
6.1.6 Effets sur les microorganismes du sol 40
6.1.7 Végétaux terrestres non ciblés 40

6.2 Effets sur les espèces aquatiques non ciblées 41
6.2.1 Bioconcentration chez le poisson 41
6.2.2 Poisson 41
6.2.3 Invertébrés aquatiques 41
6.2.4 Algues 42
6.2.5 Autres végétaux aquatiques 42
6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées 42
6.4 Évaluation du risque environnemental 42
6.4.1 Organismes terrestres 42
6.5 Microcontaminants 46
6.6 Atténuation du risque pour l'environnement 46

7.0 Données et renseignements sur l'efficacité 47
7.1 Efficacité 47
7.1.1 Usages prévus 47
7.1.2 Mode d'action 48
7.1.3 Cultures 48
7.1.4 Efficacité contre la moisissure grise des grappes et la brûlure par *Botrytis cinerea* sur le raisin 48
7.1.5 Efficacité contre la moisissure grise par *Botrytis cinerea* sur le fraisier 50
7.1.6 Efficacité contre la moisissure grise par *Botrytis cinerea* sur les plantes d'ornement 51
7.2 Renseignements sur l'acquisition, réelle ou possible, de la résistance à ce produit 52
7.3 Effets sur le rendement des plantes ou des produits végétaux traités, en termes de quantité ou de qualité 53
7.4 Toxicité pour les plantes ciblées (notamment leurs variétés) ou les produits végétaux ciblés 54
7.5 Observation d'effets indésirables ou accidentels 54
7.5.1 Effet sur les cultures subséquentes 54
7.6 Conclusion 54
7.6.1 Sommaire 55
7.7 Références 55

8.0 Politique de gestion des substances toxiques 55

9.0 Conclusions générales 56

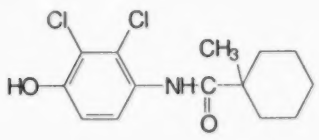
10.0 Projet de décision réglementaire 58

Liste des abréviations 61

Annexe I 63
Tableau 1 Sommaire des études toxicologiques portant sur le fenhexamide 63

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations; classification proposée et étiquettes

1.1 Description de la matière active et des préparations qui la contiennent

Matière active :	fenhexamide
Utilité :	fongicide
Nom chimique (Union internationale de chimie pure et appliquée) :	(2,3-dichloro-4-hydroxyphényl)amide de l'acide 1-méthylcyclohexanecarboxylique
Nom chimique (Chemical Abstracts Service) (CAS) :	N-(2,3-dichloro-4-hydroxyphényl)-1-méthylcyclohexanecarboxamide
Numéro CAS :	126833-17-8
Pureté nominale de la matière active :	98,6 %
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre :	Le fenhexamide de qualité technique ne contient aucun sous-produit ou microcontaminant répondant aux critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST). On ne prévoit pas que des impuretés d'importance toxicologique soient présentes dans les matières premières et on ne prévoit pas qu'il s'en forme pendant la fabrication de la matière active.
Formule moléculaire :	$C_{14}H_{17}Cl_2NO_2$
Masse moléculaire :	302.2
Formule développée :	

1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active

Fenhexamide pur de qualité technique (KBR 2738)

Propriétés	Résultats	Commentaires
Couleur et état physique	Poudre blanche	Sans objet
Odeur	Aucune	Sans objet
Plage des températures de fusion	153 °C	Sans objet
Plage des températures d'ébullition	Sans objet	Sans objet
Densité	1,34 g/cm^3 à 20 °C	Sans objet
Pression de vapeur	°C — pression de vapeur 20 — 4×10^{-7} 25 — 9×10^{-7}	Faible potentiel de dissipation du résidu sur les fruits et le feuillage par volatilisation. Non volatil à partir de la phase aqueuse.
Spectre d'absorption dans l'ultraviolet/visible	λ_{max} (nm) — ϵ 203 — 41 340 245 — 10 050 291 — 2810	Photodégradable dans le spectre des UV.
Solubilité (mg/L) dans l'eau à 20 °C	pH — mg/L 5 – 7 — 20 8,5 — 200 9,3 — 1000	Soluble à pH acide ou neutre, mais très soluble à pH alcalin.
Solubilité (g/L) dans des solvants organiques à 20 °C	Solvant — Solubilité (g/L) n-hexane — < 0,1 toluène — 5 – 10 dichlorométhane — 20 – 50 2-propanol — 50 – 100 octanol — 50 – 100 PEG* — 100 – 200 PEG + C_2H_5OH — > 200 acétone — 100 – 200 DMF** — > 200 acétonitrile — 1 – 20 DMSO*** — > 200 * polyéthylèneglycol ** diméthylformamide *** diméthylsulfoxyde	En général, la solubilité semble s'accroître avec la hausse de la polarité du solvant organique.
Coefficient de partage octanol-eau (K_{oe})	pH — Log K_{oe} — K_{oe} 4 — 3,62 — 4200 7 — 3,51 — 3200 9 — 2,23 — 170	Potentiel de bioaccumulation dans des conditions de pH neutre à acide.
Constante de dissociation	pKa 7,3	

Propriétés	Résultats	Commentaires
Oxydation	Le produit est stable dans l'air à la température-pièce.	Le fenhexamide risque peu de donner lieu à des processus d'oxydation ou de réduction sur les végétaux, susceptibles d'induire un changement dans la nature ou l'ordre de grandeur des résidus.
Corrosion	Compatible avec : aluminium cuivre laiton acier ordinaire (standard) Inox 1.1451 Métal étamé PEHD PET/Al/PA/PE-laminé carton	Sans objet
Stabilité à l'entreposage	Stable à la température-pièce pendant 52 semaines	Des études de stabilité au congélateur indiquent que les résidus de fenhexamide sont stables de ≤ -18 °C à -20 °C, jusqu'à 17,5 mois (525 jours).

Préparations commerciales : fongicide Elevate 50 WDG et fongicide Decree 50WDG

Propriétés	Résultats	Commentaires
Couleur	Brun	Sans objet
Odeur	Odeur faible et caractéristique	Sans objet
État physique	Solide	Sans objet
Type de formulation	Granulé dispersable dans l'eau	Sans objet
Garantie	50 % de fenhexamide (valeur nominale)	Sans objet
Nature et description du contenant	Composite de papier/PEBD/Al/PEBD pour les contenances de 1,0 à 10 kg; fûts de plastique pour les contenances de 10 et de 100 kg.	Sans objet
Densité	Versement : 0,52 Tassement : 0,58	Sans objet
pH de la solution 1 %	8,3 dans une atmosphère d'azote à la T° pièce	Sans objet

Propriétés	Résultats	Commentaires
Oxydation-réduction	Pas d'oxydation ni de réduction	L'étude sur le métabolisme dans ou sur les plantes indique que le profil métabolique n'a pas varié après des périodes prolongées d'entreposage à -20 °C.
Stabilité à l'entreposage	Pas de changement au bout d'un an dans les conditions ambiantes	Sans objet
Explosivité	Non explosif	

1.3 Détails relatifs à l'utilisation et autres renseignements

Les fongicides Elevate 50 WDG et Decree 50 WDG sont des formulations identiques en granulés en pâte fluide contenant la matière active fenhexamide, employées contre *Botrytis cinerea* (moisissure grise) sur le fraisier, la vigne et les plantes d'ornement. Le fenhexamide est un fongicide phytoprotecteur qui inhibe la croissance du tube germinatif et de l'hyphe.

L'Elevate 50 WDG peut être appliqué sur les fraisiers à la dose de 1700 g/ha (850 g matière active [m.a.]/ha), à la fréquence de quatre applications par saison au total. Il peut être appliqué à la vigne à la dose de 1120 g/ha (560 g m.a./ha), à la fréquence de quatre applications par saison au total. Un agent tensio-actif non ionique (0,02 % v/v) est mélangé en cuve avec l'Elevate 50 WDG uniquement pour le traitement de la vigne. Le Decree 50 WDG peut être appliqué aux plantes d'ornement à raison de 1120 g/ha (560 g m.a./ha), à la fréquence maximale de six applications par saison. Ces produits peuvent être appliqués uniquement au moyen de matériel de traitement au sol.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue

La chromatographie liquide à haute performance (CLHP) et la chromatographie gazeuse (CG) ont été appliquées à l'analyse de la matière active et des principales impuretés (teneur ≥ 0,1 %) contenues dans le produit de qualité technique. Les données de validation et les chromatogrammes fournis montrent que ces méthodes sont suffisamment spécifiques, assez précises et assez exactes.

2.2 Méthode d'analyse des formulations

Une méthode fondée sur la CLHP a été appliquée à la détermination de la matière active dans la formulation. Il a été établi que cette méthode est suffisamment spécifique et d'une bonne linéarité, et qu'elle est assez précise et assez exacte.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

2.3.1 Méthodes pour résidus multiples appliquées à l'analyse du résidu

Le demandeur a fourni des données relatives à la récupération de résidus de fenhexamide, obtenues conformément à des protocoles pour les résidus multiples de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis (Pesticide Analytical Methods [PAM], Vol. I). La récupération du fenhexamide a été inférieure à 30 % avec le protocole D (extraction à l'acétone, élimination de l'eau avec l'Hydromatrix, détermination par chromatographie gaz-liquide (CGL) avec différents détecteurs et colonnes), et avec le protocole E (extraction à l'acétonitrile ou eau/acétonitrile, partage avec la benzoline comme phase, purification sur colonne à Florisil et détermination par CGL avec différents détecteurs et colonnes). Au moyen du protocole B (extraction à partir d'un mélange acidifié, chromatographie sur gel, méthylation, purification sur Florisil, détermination par CGL), la récupération moyenne du fenhexamide dans des échantillons de raisin dopés a été de 82,4 %.

2.3.2 Méthodes d'analyse de résidus dans les végétaux et les produits végétaux

À partir des études sur le métabolisme dans la pomme, la tomate et le raisin, le résidu préoccupant (RP) a été défini comme étant la substance initiale, soit le fenhexamide.

Les chercheurs ont appliqué une méthode de CLHP de détection électrochimique (DEC) pour la détermination des résidus de fenhexamide dans et sur des échantillons de denrées végétales provenant des études sur la stabilité à l'entreposage, sur les cultures au champ et sur le traitement des denrées. Les résultats de la récupération pour la validation de la méthode indiquent que cette méthode permet de récupérer de façon adéquate le résidu de fenhexamide du raisin (74 – 128 %), du jus de raisin (77 – 104 %), du vin (83 – 129 %), du raisin sec (75 – 107 %) et de la fraise (72 – 113 %). La limite de détection (LD) n'a pas été indiquée. Toutefois, les chercheurs ont indiqué que la limite de quantification (LQ) était de 0,02 ppm pour le raisin et le jus de raisin, le moût et le vin, et de 0,05 ppm pour le raisin sec, les déchets de raisin, le marc sec et humide et la fraise. Les écarts-types associés à la récupération faisant suite à un dopage des denrées à la LQ et à dix fois la LQ indiquent que les résultats obtenus grâce à cette méthode sont suffisamment répétables. Selon les chromatogrammes représentatifs, la surface d'intérêt analytique sous la courbe est dépourvue d'interférences attribuables aux constituants des denrées analysées. De plus, le temps de rétention semble être demeuré stable en dépit de la variation des concentrations de dopage. Ces facteurs tendent à montrer que la méthode est suffisamment spécifique.

Les données de validation de la méthode de confirmation ont à peine suffi pour dire que la méthode répond aux exigences imposées pour une méthode de confirmation. Elles montrent que, lorsqu'un détecteur ultra-violet était employé, les chercheurs obtenaient des résultats de récupération du fenhexamide dans des échantillons dopés, semblables aux résultats obtenus avec un DEC comme il est proposé de le faire pour la méthode de vérification du respect de la réglementation. D'une manière générale, les méthodes de confirmation doivent beaucoup différer de la méthode utilisée pour vérifier le respect de la réglementation. Lorsque la seule différence tient au choix du détecteur, il est préférable que celui employé dans la méthode de confirmation soit plus spécifique que l'autre. On pense, p. ex., à un discriminateur de masse. Mais tel qu'indiqué plus tôt, la récupération du fenhexamide dans le raisin, au moyen du protocole B des méthodes d'analyse de résidus multiples PAM I, a été adéquate (82 %). Puisqu'on y fait appel à une méthode chromatographique différente, la CG, elle devrait convenir à titre de méthode de confirmation.

Cette méthode CLHP/DEC a été proposée comme méthode utilisée pour vérifier le respect des LMR de fenhexamide dans et sur différents produits agricoles frais ou des denrées dérivées de végétaux de transformation.

Un essai indépendant de validation de cette méthode a été réalisé en vue de vérifier la fiabilité de celle-ci et le caractère répétitif des résultats. Aucune difficulté ni problème particuliers n'ont été éprouvés durant cet essai de validation indépendante par un laboratoire (VIL). Les récupérations obtenues dans le cadre de cet VIL sont comparables à celles obtenues avec la méthode d'analyse.

Aucune donnée de radiovalidation n'a été présentée, mais les données sur le métabolisme dans ou sur les végétaux montrent que les résidus de fenhexamide dans et sur les denrées végétales, laissés par les usages faisant l'objet de la demande d'homologation, étaient principalement des résidus de surface et, dans la majorité des cas, étaient constitués du fenhexamide initial. Par conséquent, aucune donnée de radiovalidation n'était requise aux fins de cette demande.

2.3.3 Méthodes d'analyse du résidu dans les aliments d'origine animale

Des LMR pour les denrées d'origine animale n'étant pas exigées dans le cadre des usages proposés, il n'est pas nécessaire d'avoir une méthode d'analyse applicable aux aliments d'origine animale.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

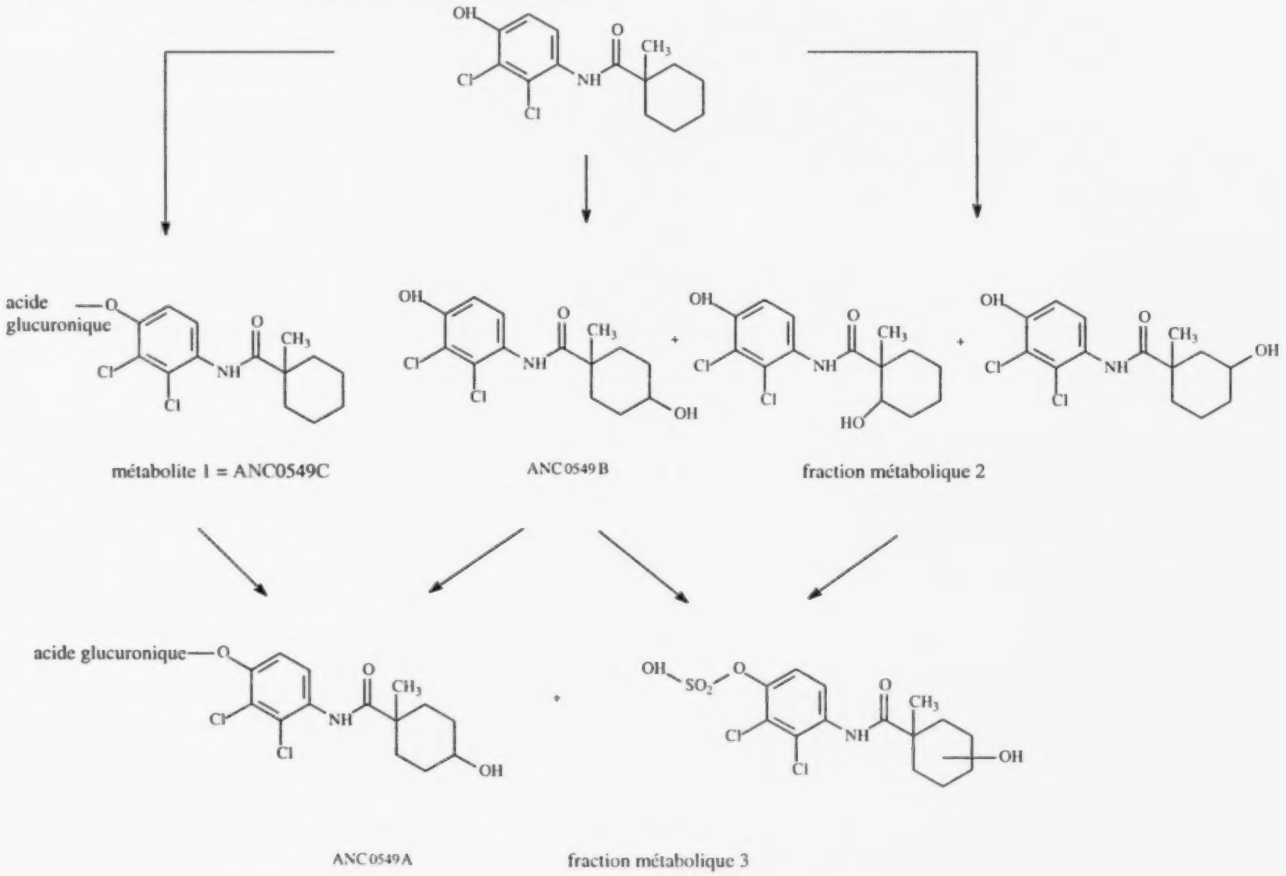
3.1 Effets d'importance sanitaire pour les humains et pour les animaux, issus de l'exposition de ceux-ci à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à leurs produits de transformation

3.1.1 Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du [phényl-UL-^{14}C]KBR 2738 chez les rats Wistar mâles et femelles ont été déterminés après l'application d'une faible dose orale unique, de 1 mg/kg, d'une forte dose orale unique, de 100 mg/kg, et de 15 faibles doses orales quotidiennes, de 1 mg/kg par jour. Dans tous les groupes, le ^{14}C-KBR 2738 est rapidement absorbé à travers la paroi gastrointestinale (GI). Que ce soit après l'administration de la faible dose unique ou des doses quotidiennes, la concentration plasmatique du produit atteint un pic en 5 à 10 minutes. Après l'administration de la dose élevée, le pic est atteint au bout de 40 à 90 minutes. Dans une expérience de canulation du canal cholédoque, les chercheurs ont pu établir que l'absorption du composé à l'essai est presque complète, plus de 97 % de la dose administrée ayant été absorbé à travers la paroi gastrointestinale 48 h après l'administration directe dans le duodénum. Ces résultats sont révélateurs d'un effet de premier passage marqué et d'une circulation entérohépatique. Chez tous les groupes soumis au traitement, la concentration de résidus dans les tissus s'abaisse rapidement, et au bout de 48 heures, le résidu radioactif total dans l'organisme, à l'exclusion du tractus gastrointestinal, est passé à moins de 0,3 % de la dose administrée. Dans tous les groupes traités, la plus forte concentration de résidu radioactif est trouvée dans le foie et dans les reins. Il n'y a aucun signe de bioaccumulation. L'excrétion est rapide et presque complète. Les fèces constituent la principale voie d'excrétion. Entre 62 % et 81 % de la fraction radioactive récupérée est éliminé dans les fèces et de 15 à 36 % dans l'urine, dans les 48 heures suivant l'administration de la dose. Dans l'expérience de canulation du canal cholédoque, plus de 90 % de la fraction radioactive récupérée est excrété dans la bile. Seulement 0,02 % de cette fraction est récupéré dans l'air exhalé des poumons. Chez le rat, le résidu radioactif dans l'organisme (exception faite du tractus gastrointestinal) est significativement inférieur chez les femelles après une dose unique élevée. Après 15 faibles doses répétées, l'excrétion rénale chez les femelles est supérieure, de façon statistiquement significative, à ce qu'elle est chez les mâles. Chez les sujets des deux sexes, après une faible dose unique, l'excrétion rénale est supérieure, de façon statistiquement significative, à ce qu'elle est chez les sujets à qui on a administré une dose unique élevée.

Les études de caractérisation des métabolites montrent que le composé initial intact est le principal constituant détecté dans les produits d'excrétion. Il correspond à 62 – 75 % de la dose administrée, peu importe le sexe et le régime d'administration du produit. Le métabolite 1, le conjugué de l'acide glucuronique et du composé initial, correspond à 4 – 23 % de la dose. Les fractions métaboliques 2 et 3 font jusqu'à 3 et à 7 % de la dose, respectivement. La conjugaison du groupement aromatique hydroxylé avec l'acide glucuronique constitue la principale voie métabolique suggérée pour la biotransformation du produit initial. Avant l'excrétion dans les fèces, le conjugué est hydrolysé dans l'intestin pour redonner le composé initial, ce qui donne lieu à l'établissement d'une boucle entérohépatique. Cela montre que, même si les résidus principaux dans les fèces proviennent du composé initial intact, le taux d'absorption est voisin de 100 % de la dose appliquée. De plus, l'hydroxylation se produit en positions 2, 3 et 4 du noyau cyclohexyle; elle est suivie de la formation de conjugués d'acide glucuronique et de conjugués de sulfate de ces métabolites hydroxylés. La détermination des résidus radioactifs varie entre 88 et 99 %, et elle est indépendante de la dose et du sexe des sujets. Consulter la figure 1.

Figure 1. MÉTABOLISME DU TM-402 (KBR 2738) CHEZ LE RAT



3.1.2 Toxicité aiguë - MAQT et formulation

Les chercheurs estiment que le fenhexamide de qualité technique pur à 95,4 %, administré à des rats Sprague Dawley (SD) par voie orale, cutanée ou respiratoire (dose létale$_{50}$ (DL_{50}) orale et cutanée › 5,0 g/kg poids corporel (p.c.); concentration létale$_{50}$ (CL_{50}) › 5,0 mg/L) exerce peu de toxicité aiguë. Il n'est pas irritant lorsqu'il est appliqué sur la peau de lapins Néo-Zélandais blancs (NZB) ou lorsqu'il est instillé dans les yeux de sujets de cette espèce. La sensibilisation de la peau de cobayes, au moyen de la méthode Buehler, a donné des résultats négatifs.

Les résultats des essais de toxicité aiguë indiquent qu'il est inutile d'afficher des symboles avertisseurs dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette du fenhexamide de qualité technique.

Les chercheurs estiment que la formulation Elevate 50 WDG (identique au Decree 50 WDG), composée à 49,6 % de fenhexamide de qualité technique, exerce peu de toxicité aiguë chez le rat SD par voie orale, cutanée ou respiratoire (DL_{50} orale et cutanée › 2,0 g/kg p.c.; CL_{50} › 5,0 mg/L). Elle est légèrement irritante lorsqu'elle est appliquée sur la peau de lapins NZB et très peu irritante lorsqu'elle est instillée dans les yeux de sujets de cette espèce. L'essai de sensibilisation de la peau, au moyen de la méthode Buehler modifiée, chez le cobaye donne des résultats négatifs.

3.1.3 Génotoxicité

Les chercheurs n'ont observé aucun signe in vitro à l'effet que le fenhexamide de qualité technique puisse être mutagène, dans le cadre du test Ames sur les mutations bactériennes ou d'un essai de synthèse non programmée de l'ADN, sur des hépatocytes de rat. Dans le cadre d'essais sur la mutation in vitro dans des cellules de mammifères (cultures de cellules ovariennes normales (HPGRT$^+$) du hamster chinois [CHO]), on considère qu'il n'est pas mutagène en ce qui regarde les mutations ponctuelles, les décalages du cadre de lecture et les délétions. Il n'a pas d'effet clastogène en présence d'un activateur métabolique, peu importe la dose testée, dans le cadre d'un essai chromosomique in vitro avec des fibroblastes pulmonaires de hamster chinois. Il n'a pas induit la formation de micronoyaux lors d'un essai cytogénétique in vivo sur la souris. Compte tenu des données présentées, on considère que le fenhexamide de qualité technique n'est pas génotoxique dans ces conditions d'essai.

3.1.4 Toxicité subchronique et chronique

Les chercheurs ont étudié la toxicité chronique et la toxicité subchronique du fenhexamide chez la souris, le rat et le chien. Une première série d'études de 28 et de 90 jours a permis de déterminer l'ordre de grandeur des doses à administrer dans le cadre des études chroniques. Les chercheurs ont aussi réalisé une étude de 21 jours sur l'exposition cutanée chez le lapin.

3.1.4.1 Toxicité chronique et subchronique chez la souris

Dans le cadre d'une étude de 90 jours sur la toxicité subchronique pour déterminer l'ordre de grandeur des doses à administrer, les chercheurs ont administré du KBR 2738 pur à 97,8 % dans le régime alimentaire à 10 souris B6C3F1 de chaque sexe par dose, aux doses de 0, 100, 1000 et 10 000 ppm (0, 26,5, 266,5 et 3283,5 mg/kg/jour chez les mâles et 0, 51,6, 453,9 et 5151.1 mg/kg/jour chez les femelles) pendant 14 semaines.

Aucun effet associé au composé n'a été observé sur le plan de la mortalité, des signes cliniques, du poids corporel, de la consommation d'aliments (femelles), de l'hématologie ou de la pathologie à l'échelle macroscopique. Le seuil de concentration avec effet nocif observé (SCENO) se situe à 10 000 ppm (3283,5 et 5151,1 mg/kg par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). Pour déterminer cette valeur, les chercheurs se sont fondés sur l'observation, chez les sujets des deux sexes, d'une hausse de la concentration du cholestérol, de la bilirubine et de la créatinine sériques, d'une baisse du poids des reins, d'une hausse de la consommation d'eau et de la consommation d'aliments ainsi que d'une baisse de l'efficacité alimentaire (chez les mâles). Ils se sont aussi fondés sur la basophilie au niveau des tubes urinaires dans la partie corticale des reins (chez les deux sexes), la présence de cylindres urinaires et de débris cellulaires (chez les mâles), des altérations marginales de la fonction hépatique (hausse de la concentration du cholestérol et de la bilirubine sériques, baisse de celle de l'ASAT et de l'ALAT), une augmentation marginale du poids du foie et une réduction de la teneur en glycogène des hépatocytes (chez les mâles). La concentration sans effet nocif observé (CSENO) se chiffre à 1000 ppm (266,6 et 453,9 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

Dans une étude sur sa cancérogénécité, le KBR 2738 (pur à 95,4 %) a été administré dans le régime alimentaire à 50 souris B6C3F1 de chaque sexe par dose, aux doses de 0, 800, 2400 et 7000 ppm par jour (0, 247,4, 807,4 et 2354,8 mg/kg p.c. chez les mâles, et 0, 364,8, 1054,5 et 3178,2 mg/kg p.c. chez les femelles) pendant deux ans. En outre, un groupe additionnel de 10 souris de chaque sexe par dose a été sacrifié au bout de 52 semaines.

La survie n'a pas été modifiée par le traitement au KBR 2738. Aucun effet associé au composé n'a été observé sur le plan des signes cliniques, de la consommation d'aliments, de l'hématologie et de la pathologie macroscopique. Les chercheurs ont observé une perte marginale du poids corporel (jusqu'à 8 %) et un ralentissement du gain en poids corporel (RGPC) (17 %) chez les mâles exposés à la dose de 7000 ppm. Le SCENO se situe à 2400 ppm (807,4 mg/kg par jour). Pour déterminer cette valeur, les chercheurs se sont fondés sur l'observation d'une perte de poids rénale et sur une diminution de la vacuolisation liée au sexe des cellules du tube contourné, dans les reins des mâles. Une perte de poids corporel et un RGPC chez les mâles, un accroissement statistiquement significatif de la consommation d'eau (chez les deux sexes), une hausse des taux de créatinine, de bilirubine et d'albumine sériques (chez les mâles), une réduction du poids des reins (chez les femelles) et des signes histopathologiques rénaux (incidence à la

hausse de tubes urinaires basophiles dans la partie corticale des reins chez les femelles et de troubles chroniques rénaux chez les mâles) sont d'autres signes d'effets toxicologiquement significatifs à la dose la plus élevée, soit de 7000 ppm (SCENO chez les femelles). Compte tenu des précédentes observations, le SCENO est évalué à 7000 ppm chez les femelles (3178,2 mg/kg par jour). La CSENO chez les mâles et les femelles est de 800 et de 2400 ppm (247,4 et 1054,5 mg/kg par jour, respectivement). Jusqu'à des doses atteignant 7000 ppm (2354,8 et 3178,2 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respectivement), le KBR 2738 n'est pas oncogène chez la souris. En comparaison des témoins, aucune hausse du nombre de tumeurs, aucun élargissement de leur spectre ni variation de la latence, attribuables au traitement, n'ont été observés. Dans cette étude, le KBR 2738 a été testé à des doses adéquates pour les essais sur la cancérogénécité puisqu'il a été testé à la dose limite de 7000 ppm (2354,8 et 3178,2 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respectivement) chez la souris.

3.1.4.2 Toxicité chronique et subchronique chez le rat

Dans une étude préparatoire (d'évaluation de l'ordre de grandeur des doses par inhalation) de cinq jours, du fenhexamide de qualité technique, pur à 95,5 %, a été administré à 10 rats Wistar de chaque sexe par dose exempts d'organismes pathogènes spécifiques (SPF), aux doses de 0, 11,8, 97,7 et 1092,6 mg/m^3 dans l'air pendant 6 h par jour et pour un total de 5 jours (exposition de la tête et du museau seulement). La moitié des rats a été sacrifiée sept jours après la première exposition, l'autre 21 jours après la première exposition.

Les chercheurs n'ont observé aucun effet attribuable au composé sur la mortalité, la présence de signes cliniques, le poids corporel, l'hématologie ou les paramètres chimiques cliniques. Il n'y a pas eu d'examen histopathologique des tissus. Prenant pour critère l'observation de la coloration grise des poumons, apparente à l'oeil nu, et la légère hausse de leur poids, il est estimé que le SCENO est de 1092,6 mg/m^3, la CSENO de 97,7 mg/m^3.

Dans une étude préparatoire pour déterminer l'ordre de grandeur de la toxicité, d'une durée de 28 jours, sur sa toxicité subchronique, le KBR 2738, pur à 97,8 %, a été administré par gavage à 10 rats Wistar de chaque sexe par dose, aux doses de 0, 100, 300 et 1000 mg/kg p.c. par jour pendant 28 jours.

Les chercheurs n'ont observé aucun effet attribuable au composé sur la mortalité, la présence de signes cliniques, le poids corporel, la consommation d'aliments, l'hématologie, les paramètres chimiques cliniques, le poids des organes ou les résultats histopathologiques ou d'examen macroscopique. La CSENO est de 1000 mg/kg par jour, la dose testée la plus élevée.

Dans une étude sur la biodisponibilité de 56 jours, le KBR 2738, pur à 95,4 %, a été administré par le régime alimentaire (à 1 % dans l'huile d'arachides servant d'excipient) à 10 rats Wistar SPF de chaque sexe par dose, aux doses de 0, 1000, 5000, 10 000, 15 000 et 20 000 ppm (57,5, 284,7, 575,7, 943,8 et 1217,1 mg/kg par jour ainsi que 78,0, 407,1, 896,5, 1492,5 et 1896,7 mg/kg par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement) pendant 56 jours. Cette étude avait pour objectif de déterminer si un point de saturation de l'absorption intestinale était atteint lorsque le KBR 2738 était administré dans le régime alimentaire à raison de 10 000 à 20 000 ppm. Pour cela, les chercheurs ont dosé cette substance dans le plasma et dans l'urine de sujets après une période de traitement de trois ou quatre semaines, au terme de laquelle ils pensaient qu'un état stationnaire serait atteint. La concentration du KBR 2738 dans le plasma des rats exposés à 20 000 ppm était inférieure à la LD. L'excrétion du KBR 2738 sous forme conjuguée dans l'urine était mesurable. Cela indique qu'il se produit une absorption intestinale dans la plage des doses examinées. Chez les mâles, le taux maximal d'excrétion était atteint à la dose de 15 000 ppm, cela signifiant que la saturation de l'absorption intestinale est obtenue entre 15 000 et 20 000 ppm. Chez les femelles, à des concentrations de 10 000 ppm et plus, l'excrétion urinaire est quelque peu moins élevée que chez les mâles. La valeur la plus élevée a été obtenue à la dose de 20 000 ppm, cela pouvant signifier que la dose de saturation chez les femelles n'avait pas encore été atteinte.

Dans une étude sur la toxicité par la voie orale de 90 jours, le KBR 2738, pur à 95,4 %, a été administré dans le régime alimentaire (à 1 % dans l'huile d'arachides servant d'excipient) à 10 rats Wistar de chaque sexe par dose, aux doses de 0, 2500, 5000, 10 000 et 20 000 ppm (0, 202, 415, 904 et 1904 mg/kg par jour ainsi que 0, 270, 549, 1132 et 2824 mg/kg par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement. Deux autres groupes, exposés à des doses de 0 et de 20 000 ppm pendant 13 semaines, ont été gardés sous observation pendant quatre semaines de plus, et ont servi de groupe de mesure du rétablissement.

Les chercheurs n'ont observé aucun effet attribuable au traitement sur la présence de signes cliniques, la mortalité, l'hématologie, et les résultats d'examens ophtalmologiques, d'analyses d'urine ou d'examens macroscopiques. Prenant pour critères un moindre poids corporel final et un RGPC, une hausse de la consommation d'aliments, une efficacité alimentaire moindre et une hausse de l'ALAT, les chercheurs ont déterminé que le SCENO se situe à 10 000 ppm (904 mg/kg par jour) chez les mâles. Prenant pour critères une hausse de la consommation d'aliments, une efficacité alimentaire moindre, un poids hépatique moindre et les résultats histopathologiques obtenus sur cet organe (prolifération des cellules de Kupffer et altération morphologique des hépatocytes), ils ont évalué que, chez les femelles, ce seuil se situe à 20 000 ppm (2824 mg/kg par jour). La CSENO se situe à 5000 ppm (415 mg/kg p.c. par jour) chez les mâles, et à 10 000 ppm (1132 mg/kg p.c. par jour) chez les femelles.

Dans une étude combinée de cancérogénécité et de toxicité chronique, les chercheurs ont administré du KBR 2738, pur à 95,4 %, dans le régime alimentaire (avec un excipient : huile d'arachides à 1 %) à 50 rats Wistar de chaque sexe par dose, aux doses de 0, 500, 5000 et 20 000 ppm (0, 28, 292, 1280 mg/kg par jour chez les mâles; 0, 40, 415, 2067 mg/kg par jour chez les femelles) pendant 24 mois. Dix autres rats de chaque sexe par dose ont été sacrifiés au bout de 52 semaines.

Le traitement n'a pas nui à la survie. Prenant pour critères le RGPC (- 6,8 %) et la perte d'efficacité alimentaire (- 11,8 %) chez les femelles, l'incidence accrue de l'hyperplasie de la muqueuse caecale chez les mâles, la cellularité intensifiée (hyperplasie) de la moelle osseuse chez les femelles et l'hématopoïèse extramédullaire au niveau de la rate chez les mâles, le SCENO de la toxicité chronique a été établi à 5000 ppm (292 et 415 mg/kg par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). À la plus forte dose administrée, soit 20 000 ppm, les autres constatations importantes sur le plan toxicologique sont la hausse de la consommation d'aliments, celle du nombre de réticulocytes circulants, l'hypertrophie de la rate (observée à l'oeil nu), l'augmentation du poids de la rate et des modifications colloïdales thyroïdiennes (chez les sujets des deux sexes). La CSENO est évaluée à 500 ppm (28 et 40 mg/kg par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). Jusqu'à 20 000 ppm, le KBR 2738 administré dans le régime alimentaire ne s'est pas révélé être oncogène. Aux doses testées, aucune hausse de la fréquence et du spectre des tumeurs et aucun effet sur la latence, qui soient associés au traitement, n'ont été observés, en comparaison des témoins. Dans cette étude chez le rat, le KBR 2738 a été testé à des doses adéquates en ce qui regarde la cancérogénécité, puisque qu'il a été testé à la dose limite de 20 000 ppm (1280 et 2067 mg/kg par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

3.1.4.3 Toxicité subchronique chez le chien

Dans une étude de 90 jours sur la toxicité subchronique chez le chien, les chercheurs ont administré du KBR 2738, pur à 95,4 %, dans le régime alimentaire (dans l'eau) de Beagles (4 de chaque sexe par dose, aux concentrations de 0, 1000, 7000 et 50 000 ppm (équivalant à 0, 33,9, 239,1, et 1747,7, et à 0, 37,0, 261,0 et 1866,2 mg/kg par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

Les chercheurs n'ont observé aucun effet associé au traitement sur la mortalité, la présence de signes cliniques, les examens cliniques (électrocardiogramme (ECG), fréquence cardiaque, pression artérielle, pouls, réflexes et température du corps), sur les résultats d'examen ophtalmologique, sur le poids corporel, sur la consommation d'aliments, sur l'analyse d'urine, sur les résultats d'examen macroscopique ou sur l'histopathologie (à l'inclusion de l'analyse enzymatique des tissus hépatiques). Les chercheurs ont considéré que la hausse du poids absolu et relatif du foie chez les mâles ayant reçu la dose la plus élevée et chez les femelles ayant reçu une dose moyenne et la dose élevée était de nature adaptative et, compte tenu de l'inexistence d'une histopathologie correspondante, n'avait pas un caractère nocif. Le caractère variable de changements observés au niveau de certains signes de chimie clinique (ALAT et ASAT)

et la hausse de concentration de la phosphatase alcaline ne sont pas jugés nocifs, particulièrement au regard du fait que les chercheurs n'ont observé aucun signe histopathologique ou d'observation macroscopique correspondant au niveau hépatique. Prenant pour critère une hausse statistiquement significative du nombre de corps de Heinz chez les mâles comme chez les femelles, les chercheurs fixent le SCENO à 7000 ppm (239 et 261 mg/kg par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). En outre, à la plus forte dose, soit 50 000 ppm, ils ont observé chez les sujets des deux sexes des effets associés au traitement sur d'autres paramètres hématologiques (baisse de la numération érythrocytaire et de la concentration de l'hémoglobine, ainsi que de l'hématocrite). Cela peut être révélateur du potentiel du KBR 2738 de provoquer l'anémie hémolytique associée aux corps de Heinz chez le Beagle. La CSENO est fixée à 1000 ppm (33,9 et 37,0 mg/kg par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

Dans une étude d'un an sur la toxicité chronique par la voie orale chez le chien, les chercheurs ont administré du KBR 2738, pur à 94,6 – 95,8 %, dans le régime alimentaire de Beagles (4 de chaque sexe par dose, aux concentrations de 0, 500, 3500 et 25 000 ppm (équivalant à 0, 17,4, 124,3 et 917,8, ainsi qu'à 0, 19,2, 132,7 et 947,1 mg/kg par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement) pendant 52 semaines.

Le traitement n'a pas eu d'effet nocif sur la mortalité, les signes cliniques, et les résultats des examens cliniques (ECG, fréquence cardiaque, pression artérielle, pouls, réflexes, température), des examens ophtalmologiques, de chimie clinique, d'analyse d'urine ou des observations de signes pathologiques à l'échelle macroscopique. Des baisses de la numération érythrocytaire, de la concentration de l'hémoglobine [Hb] et de l'hématocrite [Hct] et une augmentation du nombre de corps de Heinz ont été signalées chez les sujets des deux sexes exposés aux doses moyennes et élevées. Les chercheurs ont noté un RGPC chez les sujets des deux sexes exposés à 25 000 ppm. Chez les femelles, ce résultat peut être attribué en partie à une baisse de la consommation d'aliments sporadiquement observée au cours de la deuxième moitié de l'étude. Les hausses attribuables au traitement du poids absolu et du poids relatif des glandes surrénales, chez les femelles exposées aux doses moyenne et élevée, ont été confirmées par des résultats histopathologiques, notamment une augmentation de l'incidence et de la gravité des vacuoles cytoplasmiques au niveau du cortex surrénalien. Aucun changement néoplasique n'a été observé chez les sujets, peu importe la dose. Prenant comme critères les baisses de la numération érythrocytaire, de la concentration de l'Hb et de l'Hct et une augmentation importante du nombre de corps de Heinz chez les sujets des deux sexes, ainsi que la hausse du poids des glandes surrénales chez les femelles et la présence de vacuoles cytoplasmiques au niveau du cortex surrénalien chez 3 des 4 femelles, les chercheurs ont évalué le SCENO à 3500 ppm (124,3 et 132,7 mg/kg par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). En plus du RGPC (chez les sujets des deux sexes) et de la diminution de la consommation d'aliments (chez les femelles) à la dose la plus élevée (25 000 ppm), les effets associés au traitement les plus prononcés étaient des changements d'ordre hématologique chez les sujets des deux sexes (baisses de la numération érythrocytaire, de la concentration de l'Hb et de l'Hct et augmentation du

nombre de corps de Heinz). Ces signes pourraient être indicatifs du potentiel du KBR 2738 de causer une anémie hémolytique associée aux corps de Heinz chez le Beagle. L'effet hématotoxique du KBR 2738 a aussi été signalé dans l'étude de 90 jours chez le chien. La CSENO se chiffre à 500 ppm (17,4 et 19,2 mg/kg par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). Prenant comme critères le RGPC, la diminution de la consommation d'aliments et les effets hématotoxiques, les chercheurs jugent que les doses administrées étaient adéquates.

3.1.4.4 Toxicité subchronique chez le lapin

Dans une étude de 21 jours sur l'exposition cutanée du lapin NZB à des doses répétées, les chercheurs ont appliqué le KBR 2738 pur à 95,4 % sur la peau de 5 lapins rasés de chaque sexe par dose, à la concentration de 1000 mg/kg par jour (dose limite) pendant six heures chaque jour, pour un total de 17 jours sur 3 semaines.

Aucun lapin n'est mort pendant cette étude. Aucune irritation cutanée n'a été observée chez les sujets traités. Les chercheurs n'ont observé aucun effet associé au composé sur les signes cliniques, sur le poids corporel, sur la consommation d'aliments, sur l'hématologie, sur la chimie clinique, sur le poids des organes ou sur les résultats des examens histopathologiques ou des observations pathologiques directes. L'administration cutanée du KBR 2738 a été bien tolérée par les sujets des deux sexes pendant les 21 jours à la dose limite de 1000 mg/kg par jour. La CSENO est fixée à 1000 mg/kg par jour (la dose limite) et le SCENO est supérieur à cette concentration, tant pour les effets systémiques que les effets topiques cutanés.

3.1.5 Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement

Les chercheurs ont mené une étude sur la reproduction portant sur deux générations (une portée par génération) de rats SD (30 de chaque sexe par dose), à qui ils ont administré le KBR 2738 pur à 93,8 – 95,2 % dans le régime alimentaire, aux concentrations de 0, 100, 500, 5000 et 20 000 ppm (0, 7,6, 38,2, 406 et 1814 mg/kg par jour chez les mâles, et 0, 9,0, 44,8, 477 et 2043 mg/kg par jour chez les femelles, concentrations établies pour les 10 semaines précédant l'accouplement).

Les chercheurs n'ont observé aucun effet associé au composé sur la mortalité, les signes cliniques ou le comportement et les paramètres de reproduction chez les adultes. La CSENO applicable à la toxicité sur le plan de la reproduction a été fixée à 20 000 ppm (1814 et 2043 mg/kg par jour), soit la plus forte dose testée.

La CSENO chez les nouveaux-nés était de 500 ppm (38,2 et 44,8 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respectivement). Le SCENO chez ces sujets était de 5000 ppm (406 et 477 mg/kg par jour, respectivement). Les critères retenus étaient une perte statistiquement significative de poids corporel aux jours d'allaitement 14 et 21 chez les petits de la génération F_1 (p.c. de 6 à 11 % inférieure à celle des témoins) et aux jours d'allaitement 7, 14 et 21 chez les petits de la génération F_2 (p.c. de 9 à 11 %

inférieure à celle des témoins). À 20 000 ppm (1814 et 2043 mg/kg par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement), les chercheurs ont observé une perte statistiquement significative de poids corporel aux jours d'allaitement 7, 14 et 21 chez les petits de la génération F_1 (p.c. de 15 à 30 % inférieure à celle des témoins) et chez ceux de la génération F_2 (p.c. de 11 à 19 % inférieure à celle des témoins). Une baisse du poids corporel des petits associée au traitement n'a pas été observée à la naissance ou au jour 4 d'allaitement. Un autre effet observé à cette concentration fut une augmentation du nombre de petits sevrés de la F_1 choisis pour être géniteurs de la F_2 qui sont morts (0 sur 66, 2 sur 68, 0 sur 68, 0 sur 68 et 10 sur 78 pour les témoins et les sujets traités aux doses de 100, 500, 5000 et 20 000 ppm, respectivement. Cet effet a été attribué à la faible taille des petits au moment de leur sevrage (30 % de moins que les témoins).

La CSENO chez les parents était de 500 ppm (38,2 et 44,8 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respectivement). Le SCENO chez ces sujets était de 5000 ppm (406 et 477 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respectivement). Les critères retenus étaient les suivants : hausse de la concentration de créatinine chez les mâles de la génération P (mais non pas de la génération F_1) avant l'accouplement (20 %, $p < 0,05$) et à la fin de l'étude (20 %, résultats non significatifs). Légère hausse de la concentration de phosphatase alcaline chez les mâles de la génération P et de la génération F_1 avant l'accouplement et à la fin de l'étude (20 – 34 %, résultats non significatifs). Baisse du poids absolu du foie chez les mâles de la génération P et de la génération F_1 (11 – 12 %, $p < 0,05$) et baisse du rapport entre le poids du foie et le poids corporel totale chez les mâles de la génération P et de la génération F_1 (8 – 9 %, $p < 0,05$ à la génération P et résultats non significatifs à la génération F_1). Baisse du poids absolu des reins chez les mâles de la génération F_1 (mais pas ceux de la génération P) (12 %, $p < 0,05$) et baisse du rapport entre le poids des reins et le poids corporel total chez les mâles de la génération F_1 (8 %, $p < 0,05$), mais pas ceux de la génération P . Chez les femelles, le SCENO observé chez les parents était fondé sur les critères suivants : hausse de la concentration de la phosphatase alcaline chez les femelles de la génération F_1 (mais non pas de la génération P) avant l'accouplement (43 %, $p < 0,05$) et à la fin de l'étude (63 %, $p < 0,05$). Très légères hausses de la concentration de gamma glutanyl transférase (GGT) (jugées être sans signification biologique). Chez les mâles à 5000 ppm, la hausse de concentration de la créatinine et la baisse du poids absolu et relatif des reins pointent vers un possible effet associé au traitement sur les reins, et la hausse de concentration de la phosphatase alcaline ainsi que la baisse du poids absolu et relatif du foie pointent vers un possible effet associé au traitement sur le foie. L'examen histopathologique des reins et du foie des mâles n'a cependant pas révélé de changement morphologique de ces organes attribuable au traitement (résultats négatifs). Chez les femelles à 5000 ppm, la hausse de concentration de la phosphatase alcaline et la concentration de GGT pointent vers un possible effet associé au traitement sur le foie. L'examen histopathologique de cet organe n'a cependant rien révélé d'anormal.

Chez les mâles exposés à 20 000 ppm (1814 et 2043 mg/kg par jour), les effets associés au traitement sur les paramètres applicables aux parents étaient les suivants : hausse de la concentration de créatinine chez les mâles de la génération P (20 %, $p < 0,05$). Hausse de concentration de la phosphatase alcaline chez les mâles de la génération P et de la génération F_1 (16 – 44 %, résultats non significatifs). Légère hausse de la concentration de GGT chez les mâles de la génération P ($p < 0,05$, mais jugée être sans signification biologique). Baisse du poids absolu du foie chez les mâles de la génération P et de la génération F_1 (9 – 19 %, $p < 0,05$ à la génération P et résultats non significatifs à la génération F_1). Baisse du rapport entre le poids du foie et le poids corporel total chez les mâles de la génération P et de la génération F_1 (3 – 11 %, $p < 0,05$ à la génération P et résultats non significatifs à la génération F_1). Baisse du poids absolu des reins chez les mâles de la génération F_1 (13 %, $p < 0,05$) et baisse du rapport entre le poids des reins et le poids corporel total chez les mâles de la génération F_1 (8 %, $p < 0,05$). Baisse du poids corporel (6 – 16 %, $p < 0,01$). Augmentation de la consommation d'aliments (12 – 26 %, $p < 0,01$). L'examen histopathologique des reins et du foie n'a rien révélé d'anormal. Chez les femelles exposées à 20 000 ppm, les effets associés au traitement sur les paramètres applicables aux parents étaient les suivants : hausse de la concentration d'azote uréique chez les femelles de la génération P (43 %, résultats non significatifs) et chez les femelles de la génération F_1 (55 %, $p < 0,05$). Hausse de la concentration de créatinine chez les femelles de la génération F_1 (17 %, $p < 0,05$). Hausse de la concentration de phosphatase alcaline chez les femelles de la génération P (23-25 %, résultats non significatifs) et chez les femelles de la génération F_1 (56 – 87 %, $p < 0,05$). Légère hausse de la concentration de GGT chez les femelles de la génération P ($p < 0,05$, mais jugée être sans signification biologique). Baisse du poids absolu des reins chez les femelles de la génération P et de la génération F_1 (15 – 19 %, $p < 0,05$). Baisse du rapport entre le poids des reins et le poids corporel total chez les femelles de la génération P et de la génération F_1 (5 – 6 %, $p < 0,05$). Baisse du poids corporel avant l'accouplement (6 – 16 %, $p < 0,01$). Baisse du poids corporel pendant la gestation (7 – 9 %, $p < 0,01$). Baisse du poids corporel pendant l'allaitement (7 – 12 %, $p < 0,01$). Accroissement de la consommation d'aliments (4 – 11 %, $p < 0,05$). L'examen histopathologique des reins et du foie n'a rien révélé d'anormal. Dans l'ensemble, les effets associés à l'exposition des mâles et des femelles au KBR 2738 à 5000 ppm sont aussi observés à 20 000 ppm, mais avec un peu plus de gravité. La perte de poids corporel et la consommation accrue d'aliments chez les mâles et la hausse de la concentration d'azote uréique et de créatinine, la perte de poids des reins, la perte de poids corporel et la consommation accrue d'aliments chez les femelles sont des effets toxicologiques additionnels, observés à 20 000 ppm.

Dans une étude sur la toxicité sur le plan du développement, le KBR 2738, pur à 95,4 %, a été administré par gavage à 30 rats SD par dose, aux doses de 0 et de 1000 (1044, selon les résultats d'analyse) mg/kg par jour du jour 6 au jour 15 de la gestation.

À la dose limite de 1000 (1044) mg/kg par jour, il n'est apparu aucun effet associé au traitement sur le plan de la mortalité chez les mères, des signes cliniques, des paramètres relatifs aux examens par césarienne ou des signes pathologiques directement observables. Prenant pour critères le RGPC (- 12 % en comparaison des témoins) entre le jour 6 et le jour 16 de la gestation et une baisse de la consommation d'aliments (10 % en comparaison des témoins) entre le jour 6 et le jour 11 de la gestation, le SCENO de toxicité pour la mère a été fixé à 1044 mg/kg par jour. La CSENO de la toxicité pour la mère est inférieure à 1044 mg/kg par jour. Celle de la toxicité sur le plan du développement est fixée à 1044 mg/kg par jour (dose limite). Aucun effet associé au traitement n'a été observé sur les paramètres appliqués à l'embryon ou au foetus. Où elles existent, les différences statistiquement significatives par rapport aux témoins concomitants tombent à l'intérieur de la plage des valeurs des données historiques pour les témoins, fournies par le laboratoire pour les paramètres à l'étude. Dans le cadre de cette étude, il est conclu que le KBR 2738 n'est pas embryotoxique, foetotoxique ou tératogène à la dose de 1044 mg/kg par jour, soit la plus forte dose testée.

Dans une étude sur la toxicité sur le plan du développement, les chercheurs ont administré par gavage du KBR 2738, pur à 95,4 % à 16 lapins femelles de Russie (souche CHBB:HM) par dose, aux doses de 0, 100, 300 et 1000 mg/kg par jour, du jour 6 au jour 18 de la gestation. Ces femelles avaient été soumises à une insémination naturelle et sacrifiées au jour 29 de la gestation.

Aucun effet associé au traitement n'a été observé sur la mortalité, l'apparence générale ou le comportement. Prenant pour critère l'altération des produits d'excrétion (urine décolorée, scybales), le RGPC et la baisse de la consommation d'aliments (surtout durant la première semaine de traitement) et un moindre poids placentaire, aux doses de 300 mg/kg par jour et plus, le SCENO a été fixé à 300 mg/kg par jour. Les chercheurs estiment qu'un avortement à 300 mg/kg par jour, ainsi qu'un autre avortement et deux cas de résorption foetale complète de portées signalés à la dose de 1000 mg/kg par jour ne sont pas associés au traitement parce que ces incidences tombent à l'intérieur de la plage des valeurs des données historiques pour les témoins, fournies avec l'étude. On signale également des fèces réduites et/ou de couleur pâle chez les sujets exposés à 1000 mg/kg par jour. Le foie des deux femelles qui avaient avorté était de couleur pâle. La CSENO de la toxicité pour les mères a été fixée à 100 mg/kg par jour. Prenant pour critères une baisse marginale du poids corporel des foetus mâles et les signes d'une ossification retardée, les chercheurs évaluent à 1000 mg/kg par jour le SCENO de toxicité sur le plan du développement. Peu importe les doses testées dans le cadre de cette étude, l'administration du composé à l'essai n'a pas provoqué de malformations ou de déviations foetales attribuables au composé. Les chercheurs ont établi une corrélation entre tous les effets sur le développement intra-utérin et la toxicité chez la mère. Cela signifie qu'aucun effet primaire sur le développement n'est apparu. La CSENO de la toxicité sur le plan du développement est fixée à 300 mg/kg par jour. Jusqu'à concurrence de 1000 mg/kg par jour, soit la dose limite, le KBR 2738 n'est pas tératogène.

3.1.6 Neurotoxicité (aiguë, différée et subchronique)

Dans une étude sur la neurotoxicité aiguë, les chercheurs ont administré une dose unique, par voie orale, soit par gavage, de KBR 2738, pur à 95,4 %, à 12 rats Wistar de chaque sexe par dose, aux doses de 0, 200, 630 et 2000 mg/kg dans une solution aqueuse à 2 % de Cremophor LE (10 mL/kg). Les rats ont été gardés sous observation pendant 14 jours. Les chercheurs ont procédé à la batterie d'observations fonctionnelles (BOF) et aux essais portant sur l'activité motrice sept jours avant l'administration de la dose, environ 20 minutes à 3 heures après et aux jours 7 et 14.

Aucun effet attribuable au composé n'a été observé sur le plan de la mortalité, des signes cliniques, du poids corporel, du poids du cerveau, de l'histopathologie, de la neuropathologie ou des observations directes. La BOF n'a révélé d'effet associé au traitement sur aucune des femelles. La température corporelle (côlon) des mâles exposés à la dose élevée était marginalement inférieure ($p < 0,05$) au jour du traitement (jour 0), mais elle s'était rétablie au jour 7. Aucun effet associé au traitement sur la mesure de l'activité motrice et locomotrice ou sur l'accoutumance n'est apparu, peu importe le sexe, jusqu'à 2000 mg/kg. Prenant pour critères la toxicité aiguë marginale, révélée par la baisse de la température corporelle, les chercheurs ont fixé le SCENO à 2000 mg/kg chez les mâles. La CSENO a été fixée à 630 mg/kg chez ceux-ci. Chez les femelles, elle a été fixée à 2000 mg/kg, soit la plus forte dose testée.

La baisse de la température corporelle peut être un signe de toxicité aiguë systémique générale. Elle peut aussi être attribuable à un effet (neurotoxique) sur le cerveau de la matière à l'essai qui se manifeste en passant par le système nerveux central, puisque la régulation thermique est une fonction cérébrale. Cette étude ne présente pas assez de données pour permettre de faire la distinction entre ces deux possibilités. Même si cette observation peut être considérée comme étant un effet neurotoxique possible de la matière à l'essai, l'effet est seulement marginal et n'est observé qu'à de très fortes doses seulement (2000 mg/kg). Par conséquent, on juge qu'il ne s'agit pas d'un effet neurotoxique d'importance toxicologique.

3.1.7 Résumé intégré des essais toxicologiques

L'examen détaillé de la base de données toxicologiques du nouveau fongicide fenhexamide a été complété. Les données réunies sont complètes et exhaustives. Elles comprennent les résultats de l'ensemble complet des études présentement requises aux fins d'une homologation. Les études sont de bonne tenue et sont conformes aux protocoles d'essai présentement reconnus à l'échelle internationale. La qualité scientifique et la validité sur le plan réglementaire de cette base de données sont élevées, et on considère qu'elle suffit pour déterminer clairement la toxicité de ce composé chimique.

L'examen de la toxicité aiguë a montré que le fenhexamide de qualité technique et que la formulation Elevate 50 WDG sont peu toxiques pour les animaux de laboratoire par voie orale, respiratoire et cutanée. Le fenhexamide de qualité technique n'est pas irritant pour la peau et les yeux de lapins. Cependant, l'Elevate 50 WDG s'est révélé être légèrement irritant pour la peau et très peu pour les yeux. Ni l'un ni l'autre ne se sont montrés être des sensibilisants cutanés lors des essais sur le cobaye au moyen de la méthode de Buehler. Le fenhexamide n'a exercé aucun effet neurotoxique.

Dans les études de toxicité orale subchronique et chronique, l'hématotoxicité chez le chien et une poids corporel inférieur, une hausse de la consommation d'aliments et des effets bénins sur le foie et/ou les reins des souris et des rats sont les effets significatifs sur le plan toxicologique qui ont été observés.

Dans les études de 90 jours et d'un an sur la toxicité par l'alimentation chez le chien, les effets associés au traitement les plus importants ont été une baisse de la numération érythrocytaire, une baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine, indicatives de l'anémie, et un nombre accru d'érythrocytes contenant des corps de Heinz. Dans l'étude de 90 jours, l'augmentation du nombre de corps de Heinz a été observée à la fin de l'étude, au SCENO de 239 et de 261 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement. À la dose supérieure suivante, la plus forte appliquée, soit 1749 et 1866 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement, l'augmentation de leur nombre a été observée la première fois à six semaines; des signes marginaux d'anémie ont été observés à 2 semaines chez les mâles et à 13 semaines chez les femelles. Dans l'étude d'un an chez le chien, l'augmentation du nombre de corps de Heinz et les signes d'anémie sont apparus au bout de 13 semaines chez les sujets des deux sexes au SCENO de 124 et 133 mg/kg p.c. par jour, respectivement. À cette concentration, chez les femelles seulement, les chercheurs ont noté des effets sur les surrénales (poids accrue, fréquence et gravité accrues des vacuoles cytoplasmiques dans le cortex surrénalien). À la dose la plus élevée, soit 918 et 947 mg/kg p.c., ils ont constaté une intensification des effets observés au SCENO et un RGPC, ainsi qu'une baisse de la consommation d'aliments. Les chercheurs ont utilisé la CSENO de cette étude, soit 17,4 et 19 mg/kg p.c. par jour, afin de fixer la dose quotidienne admissible (DQA) du fenhexamide puisqu'il s'agissait de la plus basse valeur de la CSENO de toutes les études sur l'alimentation à court ou à long terme. Les effets précis sur lesquels est basée la DQA (anémie et nombre accru de corps de Heinz chez les sujets des deux sexes, effets sur les surrénales chez les femelles) sont significatifs sur le plan toxicologique et ils ont été nettement observés chez le chien seulement et pas de manière appréciable chez aucune autre espèce. Toutefois, il y avait des signes d'anémie chez les rats qui avaient servi à l'étude de deux ans sur la toxicité chronique par la voie alimentaire : les chercheurs avaient observé notamment l'hypertrophie de la rate, l'hématopoïèse extramédullaire au niveau de cet organe, l'hyperplasie au niveau de la moelle osseuse et l'accroissement du nombre de réticulocytes circulants, chez les mâles et/ou les femelles. Bien qu'une baisse au niveau des paramètres érythrocytaires n'ait pas été observée dans cette étude, il est possible que ces signes d'anémie se soient manifestés tôt dans l'étude, aient été transitoires, et qu'ils aient été compensés en totalité plus tard au cours de l'étude,

au moment où les échantillons sanguins ont été prélevés pour la première fois (après 6 mois). Il semble que le traitement soit à l'origine d'une anémie chez le chien comme chez le rat, mais que le premier soit plus sensible que l'autre aux effets du fenhexamide. Chez le chien, le SCENO de l'anémie (altération des paramètres érythrocytaires) se chiffrait à 124 et 133 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement. Chez le rat (hématopoïèse extramédullaire au niveau de la rate, hyperplasie au niveau de la moelle osseuse), il se chiffrait à 292 et 415 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement.

Dans les études chroniques et subchroniques de toxicité par l'alimentation chez le rat et la souris, les chercheurs ont observé des signes non spécifiques de toxicité tels que le RGPC et l'augmentation de la consommation d'eau et d'aliments.

Dans l'étude de 90 jours sur la toxicité par l'alimentation chez le rat, l'abaissement du poids corporel et le RGPC, la consommation accrue d'aliments, la diminution de l'efficacité alimentaire et la hausse de la concentration sérique de l'ALAT (indicative d'une légère toxicité hépatique) sont les principaux effets toxicologiques observés chez les mâles. Chez ceux-ci, le SCENO et la CSENO associés à ces effets se sont chiffrés à 904 et à 415 mg/kg p.c. par jour, respectivement. Chez les femelles, la consommation accrue d'aliments, la diminution de l'efficacité alimentaire, une perte de poids du foie, accompagnée d'une histopathologie bénigne, sont les principaux effets toxicologiques observés. Chez elles, le SCENO et la CSENO associés à ces effets se sont chiffrés à 2824 et à 1132 mg/kg p.c. par jour, respectivement. Même si, dans cette étude, les mâles ont paru être plus sensibles que les femelles, les chercheurs n'ont observé de différence biologiquement significative entre les deux sexes quant à la sensibilité au fenhexamide dans aucune autre étude portant sur ce composé.

Dans l'étude de deux ans sur la toxicité chronique par l'alimentation chez le rat, l'hématopoïèse extramédullaire accrue au niveau de la rate et l'incidence accrue de l'hyperplasie de la muqueuse caecale étaient des effets bénins attribuables au traitement qui étaient observés chez les mâles au SCENO de 292 mg/kg p.c. par jour. Chez les femelles, au SCENO de 415 mg/kg p.c. par jour, ces effets étaient une baisse du poids corporel et le RGPC, une diminution de l'efficacité alimentaire et l'hyperplasie de la moelle osseuse. La hausse de la consommation d'aliments, la baisse de l'efficacité alimentaire, l'hypertrophie de la rate, l'accroissement du nombre de réticulocytes circulants et de bénins changements histopathologiques thyroïdiens (perte de volume folliculaire, amas colloïdaux bleu-gris) sont d'autres effets associés au traitement qui sont apparus à la plus forte dose testée (1280 mg/kg p.c. par jour chez les mâles, 2067 mg/kg p.c. par jour chez les femelles). Aucun effet carcinogène n'a été signalé.

Dans les études de 90 jours et de deux ans sur la toxicité par l'alimentation chez le rat, il est particulièrement intéressant de noter l'observation régulière et constante de la perte de poids corporel, le RGPC combiné à la consommation accrue d'aliments et la baisse de l'efficacité alimentaire à des doses relativement élevées (supérieures à 415 mg/kg p.c. par jour) chez les sujets des deux sexes. Aucune explication biologique n'a encore été avancée.

Dans les études chez la souris, les principales constatations toxicologiques pointaient vers des effets pathologiques rénaux. Dans l'étude de 90 jours, et au SCENO de 3284 et de 5151 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement, la consommation accrue d'eau, la concentration sérique accrue de la créatinine, la perte de poids des reins et des changements histopathologiques à ce niveau (basophilie accrue au niveau des tubes urinaires dans la partie corticale des reins et/ou présence de cylindres urinaires et de débris cellulaires) sont les effets associés au traitement qui signalent des dommages causés aux reins. Dans cette étude, la CSENO se chiffrait à 267 et à 454 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement.

Dans l'étude de 18 mois chez la souris, et au SCENO de 807 mg/kg p.c. par jour, le poids des reins des mâles était inférieure et des changements histopathologiques à ce niveau étaient observés (diminution de la vacuolisation liée au sexe des cellules du tube contourné). À la plus forte dose testée, soit 2355 mg/kg p.c. par jour, la consommation accrue d'eau, la concentration sérique accrue de la créatinine et la hausse de la fréquence des troubles rénaux chroniques, toutes révélatrices de dommages aux reins, ainsi que la hausse de la concentration de la bilirubine et de l'albumine, la perte de poids corporel et le RGPC, constituent des effets toxiques additionnels. Chez les femelles, au SCENO de 3178 mg/kg p.c. par jour, soit la plus forte dose testée, la consommation accrue d'eau, la perte de poids des reins et le nombre accru de tubes urinaires basophiles dans la partie corticale des reins sont aussi indicatifs de dommages aux reins. Aucun effet carcinogène n'a été signalé.

Dans un ensemble de 5 études sur la mutagénécité, le fenhexamide de qualité technique n'a pas montré de pouvoir génotoxique. Cela et l'inexistence d'un pouvoir cancérogène chez les rats et les souris des deux sexes portent à croire que le fenhexamide n'est pas à l'origine d'un risque de cancer chez l'humain.

Dans les études portant sur la toxicité sur le plan du développement, chez le rat et le lapin, rien n'indique une vulnérabilité accrue du foetus à l'exposition *in utero* au fenhexamide. Par conséquent, on juge que cette substance n'est pas toxique sur le plan du développement. Elle n'a pas nui non plus au pouvoir reproducteur chez le rat adulte. Compte tenu du SCENO et de la CSENO obtenus dans l'étude sur la reproduction, aucune hausse de la sensibilité des petits n'est apparue. Cependant, la gravité des effets observés chez les petits (poids corporel très inférieur) a pu dépasser celle des effets observés chez les adultes (légère altération des paramètres chimiques cliniques) à des doses correspondantes. En outre, plusieurs autres facteurs toxicologiques interviennent, notamment la possibilité que les petits absorbent une dose supérieure par suite de leur

exposition au fenhexamide dans le lait maternel et les aliments pendant la période d'allaitement, et d'une moindre capacité de métaboliser la substance à l'essai (et de détoxification) à cause de la concentration inférieure en UDP-gluconyltransférase, un phénomène normal chez les ratons. Cette préoccupation relative à la susceptibilité néonatale au fenhexamide dans le régime alimentaire justifie l'application d'un facteur de sécurité additionnel (de 3×) pour l'établissement de la DQA, dans le cadre de cette évaluation réglementaire du risque que présente ce composé.

On ne considère pas que le fenhexamide est une substance perturbatrice des fonctions endocriniennes. Même si des effets associés au traitement ont été observés sur les surrénales du chien dans l'étude d'un an sur la toxicité par l'alimentation (légère hausse du poids des surrénales, ainsi que fréquence et gravité accrues de la vacuolisation cytoplasmique au niveau du cortex chez les femelles uniquement), ceux-ci étaient minimaux et n'étaient associés à aucun autre signe important de dysfonctionnement de ces glandes dans cette étude ou d'autres, ni chez aucune autre espèce. Dans l'étude de toxicité chronique de deux ans chez le rat, les chercheurs ont signalé des effets histopathologiques associés au traitement sur la thyroïde de mâles et de femelles, mais seulement à la plus forte dose testée (1280 mg/kg p.c. par jour chez les mâles, 2067 mg/kg p.c. par jour chez les femelles). Ces effets n'étaient accompagnés d'aucun autre signe d'importance, sur le plan toxicologique, d'un dysfonctionnement thyroïdien dans cette étude, ni chez aucune autre espèce dans n'importe quelle étude. Toutefois, la concentration des hormones thyroïdiennes n'a pas été mesurée dans l'étude de deux ans chez le rat.

Dans une étude du métabolisme chez le rat, les chercheurs ont constaté que le fenhexamide est rapidement absorbé, distribué, métabolisé et presque complètement excrété en 48 heures. La majeure partie est rejetée dans les fèces (62 – 81 %), en moindre quantité dans l'urine (15 – 36 %). Ils ont également observé un fort effet de premier passage et l'établissement d'une circulation entérohépatique. La bile contient surtout le conjugué du fenhexamide et du glucuronide. Ce conjugué est subséquemment hydrolysé dans l'intestin et redonne le composé initial qui est réabsorbé. Les fèces contiennent presque exclusivement le composé initial, l'urine principalement le composé initial et son conjugué glucuronidé. Les chercheurs ont également identifié dans l'urine, mais en quantités considérablement moindres, d'autres métabolites (formés par hydroxylation sur le noyau cyclohexyle) et des conjugués de glucuronide et de sulfate de ceux-ci. Tous les conjugués de sulfate et de glucuronide du composé initial et des métabolites hydroxylés du noyau cyclohexyle sont jugés être moins toxiques que le composé initial. La conjugaison avec le sulfate et avec le glucuronide est un mécanisme commun de détoxification chez les mammifères qui donne lieu à la formation de métabolites polaires et davantage hydrosolubles, facilement excrétés par l'organisme. À cause de similitudes sur le plan de la structure chimique, les métabolites hydroxylés non conjugués du noyau cyclohexyle ne devraient pas être plus toxiques que le composé initial.

3.2 Détermination de la dose quotidienne admissible (DQA)

La plus basse CSENO a été observée chez le chien, dans l'étude d'un an. Elle se chiffrait à 17,4 mg/kg p.c. par jour et elle était fondée sur des effets associés au traitement sur les paramètres hématologiques mesurés chez les sujets des deux sexes (baisse de la concentration des érythrocytes et de l'Hb, ainsi que de l'Hct, hausse du nombre de corps de Heinz). Cela peut signifier que le KBR 2738 a le potentiel de causer une anémie hémolytique associée aux corps de Heinz chez le Beagle. Les chercheurs ont également signalé l'effet hématotoxique du KBR 2738, dans l'étude de 90 jours chez le chien, aux doses les plus élevées. On propose d'appliquer un facteur de sécurité (FS) de 300 au calcul de la DQA. Ce facteur additionnel de sécurité de 3× est recommandé pour assurer la protection des nouveaux-nés et des enfants puisqu'on a noté une plus grande sensibilité des nouveaux-nés au fenhexamide à la suite de l'exposition par doses orales répétées à cette substance, dans l'étude sur la reproduction portant sur deux générations. Ce FS procure une marge d'exposition (ME) de 660 pour ce paramètre (toxicité néonatale).

La DQA proposée est calculée d'après la formule suivante :

$$\text{DQA} = \frac{\text{CSENO}}{\text{FS}} = \frac{17{,}4 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{300} = 0{,}058 \text{ mg/kg par jour de fenhexamide}$$

Pour une personne de 60 kg, l'absorption admissible maximale calculée selon cette formule devient :

DQA × 60 kg = 3,48 mg par jour.

3.3 Dose aiguë de référence

Étant donnée la faible toxicité aiguë du fenhexamide par exposition par voie orale, cutanée et respiratoire, il n'est pas nécessaire de proposer une dose aiguë de référence.

3.4 Choix d'un effet de seuil toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition occasionnelle ou professionnelle

Administré à des doses aiguës, le fenhexamide de qualité technique est peu toxique, n'est pas irritant pour les yeux ou la peau et n'est pas un sensibilisant de la peau. Que ce soit par voie orale, cutanée ou respiratoire, l'Elevate 50 WDG, la formulation, n'est pas à l'origine d'une toxicité aiguë, est minimalement irritant pour les yeux, légèrement irritant pour la peau, et il n'est pas un sensibilisant de la peau.

Dans les études de toxicité chronique et subchronique par voie orale, les effets significatifs signalés sur le plan toxicologique étaient l'anémie chez le chien et la perte de poids corporel, la consommation accrue d'aliments et des effets minimes sur le foie et/ou les reins de rats et de souris. Le fenhexamide n'exerce pas d'effet neurotoxique, cancérogène ou mutagène aigu, et il est rapidement et très largement métabolisé, puis presque complètement excrété en 48 heures. Aucune accumulation tissulaire importante n'était discernable. Rien n'indique qu'il se produit une intensification statistiquement significative de la toxicité en fonction du prolongement de l'exposition. Le fenhexamide n'est pas un toxique sur le plan de la reproduction ou du développement. Dans les études portant sur la toxicité pour le développement chez le rat et le lapin, il n'a pas été établi que les foetus exposés in utero au fenhexamide sont plus sensibles. Des résultats équivoques de l'étude sur la reproduction portant sur deux générations peuvent donner à penser que les nouveaux-nés peuvent être plus sensibles que les adultes aux effets toxiques du fenhexamide. Toutefois, en prenant la CSENO et le SCENO déterminés dans l'étude sur la reproduction, on n'observe pas de sensibilité accrue des ratons.

Compte tenu des observations précédentes, de la durée limitée à moyenne de l'exposition professionnelle et de la voie d'exposition prédominante des travailleurs, soit la voie cutanée, on a jugé le plus approprié de fonder l'estimation du risque d'exposition professionnelle sur l'étude d'exposition du lapin par la voie cutanée de 21 jours. Cette étude, de bonne tenue, n'a pas fait ressortir d'effet toxique topique ou systémique à 1000 mg/kg p.c. par jour, soit la plus forte dose testée.

On estime qu'une marge d'exposition de 100 doit assurer la protection de tous les travailleurs.

3.5 Limite dans l'eau potable

Cette question est étudiée en 4.2.

3.6 Effets sur la santé humaine et animale que présente l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient

3.6.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manipulent ces produits

L'Elevate 50 WDG serait appliqué à la vigne et au fraisier, et le Decree 50 WDG aux plantes d'ornement en serre ou au champ, avec du matériel de traitement au sol. Avec un pulvérisateur pneumatique, on pourrait ordinairement traiter 16 ha de vignes par jour avec l'Elevate 50 WDG. Le traitement pourrait être répété jusqu'à trois fois dans la saison. Au moyen de rampes au sol, on pourrait traiter, au champ, 32 ha de plantes d'ornement ou de fraisiers par jour, avec le Decree 50 WDG ou l'Elevate 50 WDG, respectivement. Le traitement pourrait être répété de 4 à 6 fois chaque année. Au moyen

de tuyaux d'arrosage tenus dans la main, on pourrait traiter environ 2 ha de plantes d'ornement en serre ou au champ par jour avec le Decree 50 WDG. Le traitement pourrait être répété jusqu'à 6 fois par année dans le cas des plantes d'ornement au champ, et jusqu'à 6 fois par cycle de culture dans le cas des plantes d'ornement en serre. Les préposés au mélange, au chargement ou à l'application de ce produit n'y seraient pas exposées longtemps, c.-à-d. d'une à quelques journées par année.

L'absorption cutanée du fenhexamide de qualité technique a été caractérisée lors d'une étude d'absorption cutanée *in vivo* chez le rat. L'Elevate 50 WP a été appliqué sur la peau du dos de rats aux doses de 0,00138, 0,0147 et 0,148 mg/cm^2. Les sujets ont été sacrifiés après 0,5, 1,0, 2,0, 4, 10, 24 et 120 h suivant le traitement. La partie traitée était lavée juste avant le sacrifice ou, pour les groupes sacrifiés au bout de 24 et de 120 h, au bout de 10 h après le traitement. Les chercheurs ont déterminé que l'absorption cutanée était de 20 % de la dose appliquée.

L'exposition des manipulateurs de l'Elevate a été estimée à partir de la version 1.1 de la Base de données sur les manipulateurs de pesticides (BDEMP). La BDEMP est une compilation de données de dosimétrie passive génériques, applicables aux préposés qui mélangent, qui chargent et qui appliquent des produits. Cette banque de données est exploitée par un logiciel qui facilite la production d'estimations de l'exposition correspondant à des scénarios précis. Les estimations suivantes, tirées de la BDEMP, sont conformes aux critères de qualité, de spécificité et de quantité des données du Groupe de travail technique de l'ALENA sur les pesticides. L'exposition par la voie respiratoire comptant peu dans l'exposition totale, les estimations sont fondées sur le potentiel de dépôt cutané du produit.

De manière à estimer l'exposition pour chaque scénario d'utilisation du produit, les chercheurs ont créé des sous-ensembles appropriés de données de qualité A et B à partir des fichiers de la BDEMP concernant les préposés qui mélangent et qui chargent les produits, et concernant les préposés qui les appliquent (au moyen d'une rampe d'aspersion au sol, d'un dispositif pneumatique ou d'un tuyau tenu à la main). Toutes les données ont été normalisées en kg de matière active manutentionnée. Les estimations de l'exposition correspondent à l'ajustement optimal de la tendance centrale, c.-à-d. à la somme des mesures de la tendance centrale pour chaque partie de l'organisme la plus appropriée à la distribution des données pour cette partie. Les estimations ont été calculées en fonction du port d'une seule couche de vêtements pendant le mélange, le chargement et l'application, et de gants durant l'application. Pour l'application au moyen d'une rampe, l'exposition serait de 0,0765 mg/kg p.c. par jour. Pour l'application au moyen d'un dispositif pneumatique, elle serait de 0,127 mg/kg p.c. par jour. Pour l'application au moyen d'un tuyeau tenu à la main, elle serait de 0,0681 mg/kg p.c. par jour. Les marges d'exposition suivantes ont été calculées à partir des précédentes estimations :

Activité	Exposition[1] (mg/kg p.c. par jour)	Marge d'exposition CSENO 1000 mg/kg p.c. par jour[2]
Exposition associée au mélange et au chargement + application[3]		
Rampe	0,0765	13 100
Disp. pneumatique	0,127	7900
Disp. à main	0,0681	14 700

1 Pour un travailleur de 70 kg, avec les profils d'emploi typiques à l'Amérique du Nord, soit 32 ha par jour avec la rampe, 16 ha par jour avec un dispositif pneumatique et 2 ha par jour pour les dispositifs à main. Par hypothèse, la dose appliquée est de 0,56 kg de matière active (m.a.)/ha pour la vigne et les plantes d'ornement, et de 0,85 kg m.a./ha pour le fraisier.

2 Selon une étude de 21 jours chez le rat, plus forte dose testée.

3 Les sujets portent une couche de vêtements durant toutes les activités, et des gants durant l'application.

Les marges d'exposition sont acceptables.

3.6.2 Exposition occasionnelle

Comme l'application est limitée aux zones agricoles et qu'elle se fait uniquement avec du matériel de traitement au sol, l'exposition occasionnelle de personnes et le risque encouru sont négligeables.

3.6.3 Exposition professionnelle

Les travailleurs retourneraient dans les secteurs agricoles (vignes, fraisiers) et horticoles (plantes d'ornement) traités pour effectuer des tâches à l'origine d'un contact avec le feuillage traité. On considère que le retour dans le vignoble traité constitue la situation correspondant au risque d'exposition le plus élevé pour l'utilisation proposée de l'Elevate 50 WDG. Les ouvriers retournent dans les vignobles pour des tâches comme l'éclaircissement, l'élagage, le palissage, le tuteurage, l'annélation et la récolte à la main.

Des données propres au produit sur le résidu foliaire mobile ont été présentées. Elles nous renseignent sur le résidu susceptible d'être transféré qui est laissé sur les feuilles de vigne en vertu d'un régime d'application comparable au régime proposé au Canada. Ces données, combinées à un coefficient générique de transfert, ont servi au calcul d'estimations de l'exposition de travailleurs travaillant dans un vignoble pendant 8 heures par jour, à différents intervalles après le traitement. Dans le cas de travailleurs retournant dans le vignoble dès après que le résidu ait séché, l'exposition a été estimée à 2,2 mg/kg p.c. par jour.

Activité	Exposition[1] (mg/kg p.c. par jour)	Marge d'exposition CSENO 1000 mg/kg p.c. par jour[2]
Exposition associée au mélange et au chargement + application[3]		
Rampe	0,0765	13 100
Disp. pneumatique	0,127	7900
Disp. à main	0,0681	14 700

1 Pour un travailleur de 70 kg, avec les profils d'emploi typiques à l'Amérique du Nord, soit 32 ha par jour avec la rampe, 16 ha par jour avec un dispositif pneumatique et 2 ha par jour pour les dispositifs à main. Par hypothèse, la dose appliquée est de 0,56 kg de matière active (m.a.)/ha pour la vigne et les plantes d'ornement, et de 0,85 kg m.a./ha pour le fraisier.

2 Selon une étude de 21 jours chez le rat, plus forte dose testée.

3 Les sujets portent une couche de vêtements durant toutes les activités, et des gants durant l'application.

Les marges d'exposition sont acceptables.

3.6.2 Exposition occasionnelle

Comme l'application est limitée aux zones agricoles et qu'elle se fait uniquement avec du matériel de traitement au sol, l'exposition occasionnelle de personnes et le risque encouru sont négligeables.

3.6.3 Exposition professionnelle

Les travailleurs retourneraient dans les secteurs agricoles (vignes, fraisiers) et horticoles (plantes d'ornement) traités pour effectuer des tâches à l'origine d'un contact avec le feuillage traité. On considère que le retour dans le vignoble traité constitue la situation correspondant au risque d'exposition le plus élevé pour l'utilisation proposée de l'Elevate 50 WDG. Les ouvriers retournent dans les vignobles pour des tâches comme l'éclaircissement, l'élagage, le palissage, le tuteurage, l'annélation et la récolte à la main.

Des données propres au produit sur le résidu foliaire mobile ont été présentées. Elles nous renseignent sur le résidu susceptible d'être transféré qui est laissé sur les feuilles de vigne en vertu d'un régime d'application comparable au régime proposé au Canada. Ces données, combinées à un coefficient générique de transfert, ont servi au calcul d'estimations de l'exposition de travailleurs travaillant dans un vignoble pendant 8 heures par jour, à différents intervalles après le traitement. Dans le cas de travailleurs retournant dans le vignoble dès après que le résidu ait séché, l'exposition a été estimée à 2,2 mg/kg p.c. par jour.

Prenant la CSEO de 1000 mg/kg p.c. par jour obtenue dans l'étude de 21 jours sur la toxicité cutanée chez le lapin, on déduit une marge d'exposition (ME) de 450 dans le cas des travailleurs retournant dans les vignobles la journée même du traitement, dont les tâches supposent un contact avec le feuillage. Considérant que cette situation correspond au scénario d'exposition potentielle la plus élevée, on juge que cette marge de sécurité est adéquate pour toutes les activités après traitement.

4.0 Résidus

4.1 Définition des résidus en fonction des limites maximales de résidus (LMR)

4.1.1 Définition des résidus en fonction des limites maximales de résidus (LMR)

Étude sur le métabolisme dans/sur le raisin
Des plants de vigne (variété Muller-Thurgau) ont été cultivés, dans un secteur confiné, dans des pots de 25 L remplis de sable loameux. Le résidu radioactif total (RRT) était de 5,11 ppm sur ou dans le raisin récolté 14 jours après le deuxième traitement de [phényl-UL-^{14}C]fenhexamide, le produit étant appliqué directement sur les raisins au moyen d'un micropulvérisateur aux doses de 0,73 g m.a./100 L et de 0,88 g m.a./100 L. Dans le profil d'emploi, il est recommandé de traiter le raisin à la dose de 0,56 kg m.a./ha tôt à la floraison, avant que les raisins des grappes se touchent, de la véraison jusqu'à deux semaines après celle-ci et jusqu'à 7 jours avant la récolte, mais sans dépasser la dose saisonnière maximale de 1,70 kg m.a./ha. Environ 96 % du RRT a été retracé dans ou sur le raisin. Constituant 87,9 % du RRT total (4,49 ppm), le composé initial était le principal résidu. Le 2-hydroxy-fenhexamide, le 4-hydroxy-fenhexamide et d'autres métabolites hydroxylés sur le noyau cyclohexyle ont été trouvés en quantités mineures (au total, 1,4 % du RRT, 0,07 ppm). Des conjugués glucosés du fenhexamide et du 2-hydroxy-fenhexamide ont aussi été trouvés en petite quantité (2,7 % du RRT, 0,14 ppm et 3,2 % du RRT, 0,17 ppm, respectivement). D'autres conjugués du fenhexamide et des métabolites hydroxylés sur le noyau cyclohexyle ont aussi été trouvés en très petite quantité (‹ 1 % du RRT). Des données ont également été présentées indiquant qu'il se produit très peu de translocation du résidu des feuilles aux fruits.

Étude sur le métabolisme dans/sur la tomate
Le RRT se chiffrait à 1,67 ppm sur ou dans la tomate de serre récoltée 10 jours après la dernière de trois applications de [phényl-UL-^{14}C] fenhexamide directement sur les tomates au moyen d'une pipette terminée par une brosse, aux concentrations de 3,60, 3,33 et de 3,89 mg m.a./application. Environ 96 % du RRT a été retracé sur ou dans les tomates. Constituant 89,3 % du RRT total (1,49 ppm), le composé initial constituait le principal résidu. Le 2-hydroxy-fenhexamide et le 4-hydroxy-fenhexamide ont été trouvés en quantité mineure (au total, 2,2 % du RRT, 0,04 ppm). Des conjugués glucosés du fenhexamide, du 2-hydroxy-fenhexamide et du 4-hydroxy-fenhexamide ont aussi été trouvés en petite quantité (0,2 à 1,0 % du RRT, ‹ 0,01 – 0,02 ppm), ainsi que des conjugués glucosés du fenhexamide et du 4-hydroxy-fenhexamide en concentration

supérieure (1,4 % du RRT, 0,02 ppm). Des données ont également été présentées indiquant qu'il se produit très peu de translocation du résidu des feuilles aux tomates.

Étude sur le métabolisme dans/sur la pomme
Le RRT se chiffrait à 2,10 ppm sur ou dans les pommes cueillies la journée même de la deuxième application de [phényl-UL-^{14}C] fenhexamide directement sur les pommes, en solution de 0,663 mg m.a./mL, et à 1,34 ppm sur celles cueillies 7 jours plus tard. Le résidu atteignait 5,48 ppm sur ou dans les pommes cueillies 7 jours suivant la deuxième de deux applications de ce produit à une dose exagérée (même solution, mais cinq fois la dose). De 82 à 92 % du RRT a été retracé dans ou sur les pommes. Constituant 79,4 à 89,4 % du RRT total (1,29 à 4,35 ppm), le composé initial était le principal résidu. Le 2-hydroxy-fenhexamide et le 4-hydroxy-fenhexamide ont été trouvés en quantité mineure (0,4 à 1,1 % du RRT, 0,01 à 0,05 ppm). Des conjugués glucosés du fenhexamide, du 2-hydroxy-fenhexamide et du 4-hydroxy-fenhexamide ont aussi été trouvés en petite quantité (‹ 0,1 à 0,4 % du RRT, ‹ 0,01 – 0,01 ppm). Des données ont également été présentées indiquant qu'il se produit très peu de translocation du résidu des feuilles aux pommes.

Il existe très peu de différence entre le profil métabolique de cette substance chez les végétaux (raisin, tomate, pomme) et celui chez le rat. Le fenhexamide constituait la majeure partie du RRT chez les végétaux, ses conjugués de glucosides et ceux de glucosides et de métabolites hydroxylés (hydroxylation du noyau cyclohexyle) correspondant à pourcentage nettement inférieur du RRT. Chez le rat, la substance initiale et ses conjugués de glucuronide constituent les principaux résidus. Des métabolites (formés par hydroxylation du noyau cyclohexyle) et des conjugués de glucuronides et de sulfate sont observés en moindre quantité. Par conséquent, le RP est le même chez les végétaux que chez les animaux, soit le fenhexamide initial.

Accumulation dans les cultures alternées en milieu clos
Le résidu radioactif total s'accumule à au moins 0,01 ppm sur et dans la carde, le navet (racine, feuillage) et le blé (fourrage, foin, paille, grain) plantés dans un loam sableux 30, 134 et 314 jours suivant une application unique de [phényl-UL-^{14}C] fenhexamide à raison de 3,46 kg m.a./ha (environ une fois la dose maximale saisonnière proposée). La concentration du résidu radioactif a diminué de manière statistiquement significative aux intervalles subséquents de plantation de 134 et de 314 jours. Le fenhexamide a été détecté en concentration supérieure à 0,01 ppm seulement dans la carde semée au bout de 30 jours. Dans toutes les autres denrées dérivées des cultures semées au bout de 30 jours, cette concentration était inférieure à 0,01 ppm. Aucun autre métabolite apparenté au fenhexamide n'a été détecté dans aucune des denrées dérivées de ces cultures à plus de 0,01 ppm. Le 4-hydroxy-fenhexamide a été détecté à l'état de traces dans la carde soumise à une hydrolyse totale. Exception faite de la carde et de la paille de blé, l'analyse chromatographique d'extraits de chaque denrée a révélé que les fractions radioactives extractibles de chaque denrée étaient constituées de nombreux composés polaires et non polaires. Aucun constituant pris isolément n'était trouvé en concentration supérieure à 0,01 ppm. Quant à la carde et à la paille de blé, aucun constituant n'était trouvé en

concentration supérieure à 0,04 et à 0,03 ppm, respectivement. Une extraction plus poussée, pratiquée sur la carde et la paille de blé a montré que la majeure partie du RRT était associée à la fraction ligneuse et à la fraction hémicellulosique des tissus végétaux.

Accumulation dans les cultures alternées au champ
L'étude sur l'accumulation dans les cultures alternées en milieu clos a établi que le résidu du fenhexamide initial peut s'accumuler dans la carde à plus de 0,01 ppm (maximum observé : 0,03 ppm). Toutefois, dans cette étude, la dose appliquée était essentiellement exagérée, soit une application unique de 3,46 kg m.a./ha au lieu de la dose maximale proposée de 0,85 kg m.a./ha par application à raison de 4 applications par saison et en respectant un délai minimal de 7 jours entre les applications. De plus, le produit a été appliqué sur le sol nu alors qu'au champ, il serait appliqué sur le feuillage. La limite de quantification (LQ) de la méthode validée pour contrôler le respect de la réglementation est de 0,05 ppm pour la fraise (de 0,02 ppm pour le raisin, mais il n'y a pas d'assolement avec cette culture). Étant donné que le résidu maximal dans la carde est de seulement 0,03 ppm dans le cas d'une étude correspondant à une dose exagérée et à un scénario du pire des cas possibles, et que cette concentration est sensiblement l'équivalent de la LQ validée de la méthode, ou la dépasse, il semble peu probable qu'on puisse doser le résidu de fenhexamide dans les cultures alternées. Aux fins de l'homologation de l'usage du produit sur la fraise et le raisin, il y a lieu de recommander sur l'étiquette le respect d'un délai de 30 jours avant la plantation.

Stabilité à l'entreposage dans un congélateur
Des échantillons de raisin, de jus de raisin, de raisin sec, de fraise et de tomate non traités ont été dopés à la fenhexamide à des concentrations comprises entre 0,02 et 0,5 ppm, ont été conservés à l'état congelé entre ≤ - 18 °C et - 20 °C. Ils ont été analysés à différents intervalles d'entreposage jusqu'à 17,5 mois. Ces études montrent que la concentration de dopage reste stable jusqu'à 12 mois d'entreposage dans/sur les échantillons de jus de raisin, de raisin sec et de tomate, jusqu'à 17 mois dans/sur le raisin et jusqu'à 17,5 mois dans/sur la fraise. Ces données permettent de valider les conditions et les intervalles d'entreposage d'échantillons prélevés lors des essais au champ sur le raisin et la fraise, ainsi que lors d'études sur le traitement du raisin.

Compte tenu de ce qui précède, on peut donc définir le RP en termes du composé initial.

4.1.2 Définition du résidu dans les aliments d'origine animale en fonction des limites maximales de résidus (LMR)

Aucune denrée de transformation animale n'est associée à cette demande. Les données relatives au métabolisme et à la stabilité à l'entreposage au congélateur du fenhexamide dans les tissus d'animaux d'élevage ne sont pas requises.

4.2 Innocuité du résidu pour les consommateurs

La concentration du résidu de fenhexamide varie de 0,60 à 2,9 ppm (sans correction en fonction du taux de récupération de la méthode) sur ou dans le raisin cueilli le jour même de la dernière de trois applications foliaires séquentielles, à intervalles de 11 à 56 jours, de la formulation WDG à 50 %, à la dose de 0,56 à 0,65 kg m.a./ha par application (1,70 kg m.a./ha par saison, ce qui correspond à une fois la dose maximale saisonnière proposée). Bien que les données sur l'efficacité confirment la validité de cette dose courante saisonnière, commune au Canada et aux États-Unis, elles indiquent qu'il faut un délai d'attente avant la récolte (DAAR) de 7 jours. Aucun des essais canadiens ou américains au champ ne reflète ce délai d'attente proposé, mais les études portant sur la diminution de la concentration du résidu semblent indiquer que celle du résidu de fenhexamide ne s'abaissera pas beaucoup dans ou sur le raisin en fonction du temps écoulé après le traitement (DAAR de 0 à 7 jours). En outre, les données sur l'efficacité montrent que le fenhexamide en préparation commerciale (Elevate 50 WDG) est plus efficace contre *Botrytis* lorsqu'il est appliqué avec un agent tensio-actif non ionique (à la concentration de 0,02 % v/v). **Malgré cette recommandation sur l'étiquette, il est recommandé de promulguer une LMR de 4,0 ppm sur ou dans le raisin.**

Les données présentées sur le raisin traité indiquent que le résidu de fenhexamide ne se concentre pas dans le jus et le vin obtenus de raisins (blancs et rouges) porteurs d'un résidu en quantité détectable. Ce résidu s'est concentré jusqu'à 1,8 × et 1,9 × dans le raisin sec (facteur moyen de concentration de 1,9 ×) obtenu à partir de raisin rouge et de raisin blanc, respectivement, porteurs chacun d'un résidu en quantité détectable. Compte tenu de la concentration moyenne la plus élevée des essais au champ (2,8 ppm) et du facteur de concentration moyen (1,9 ×), le résidu maximum de fenhexamide qu'on s'attend à trouver dans le raisin sec est de 5,3 ppm. **Compte tenu de la plus forte concentration prévue de résidu, il est recommandé de promulguer une LMR de 6,0 ppm sur ou dans le raisin sec.**

Les données des essais au champ sur la fraise indiquent que la concentration du résidu de fenhexamide varie entre 0,31 et 2,3 ppm sur ou dans la fraise cueillie le jour même de la dernière de quatre applications foliaires séquentielles de la formulation WDG à 50 %, à la dose de 0,82 à 1,03 kg m.a./ha par application (3,40 kg m.a./ha par saison, ce qui correspond à une fois la dose maximale saisonnière proposée). Bien que les données sur l'efficacité confirment la validité de cette dose courante saisonnière maximale, commune au Canada et aux États-Unis, elles indiquent qu'il faut un DAAR de 1 jour. Aucun des essais canadiens ou américains au champ ne reflète ce délai d'attente proposé, mais les études portant sur la diminution de la concentration du résidu semblent indiquer que celle du résidu de fenhexamide ne s'abaissera pas beaucoup dans ou sur la fraise en fonction du temps écoulé après le traitement (DAAR de 0 à 1 jour). **Il est recommandé de promulguer une LMR de 3,0 ppm sur ou dans la fraise.**

Aucune denrée de transformation animale n'est associée à cette demande. Les données relatives à l'importance du résidu de fenhexamide dans les denrées animales ne sont donc pas requises.

Lorsqu'on utilise l'analyse de niveau 1 du logiciel DEEM, la *Continuing Survey of Food Intakes by Individuals* de 1994 – 1996 (CSFII) ainsi que la DQA (0,058 mg/kg p.c. par jour) et qu'on attibue 10 % à l'eau potable, l'exposition s'établit comme suit chez les différentes sous-populations :12,1 % de la DQA pour la population en général, 10,3 % pour les nouveaux-nés nourris au sein, 11,8 % pour les bébés de moins d'un an, pour les femmes de vingt ans et plus et pour les adultes de 55 ans et plus, 16,6 % pour les enfants d'un à 6 ans, 12,4 % pour les enfants de 7 à 12 ans, 11,2 % pour les jeunes femmes de 13 à 19 ans qui ne sont pas enceintes et qui n'allaitent pas, 10,9 % pour les jeunes hommes âgés de 13 à 19 ans et 11,5 % pour les hommes âgés de 20 ans et plus.

Il ressort de cela que l'usage proposé du fenhexamide sur la vigne et sur le fraisier ne semble être à l'origine d'aucun risque d'intoxication par la voie alimentaire (aliments et eau) chez les différentes sous-populations, notamment les adultes, les enfants et les nouveaux-nés.

Compte tenu de la faible toxicité aiguë du fenhexamide par les voies orale, cutanée et respiratoire, il n'est pas nécessaire de proposer une DQA pour la toxicité aiguë.

4.3 Innocuité du résidu pour les travailleurs

Cette section a été abordée au paragraphe 3.6.3.

4.4 LMR proposées et conformité aux LMR existantes

4.4.1 Conformité aux LMR existantes

Comme il s'agit d'une nouvelle matière active, il n'existe pas de LMR. La question du respect de LMR existantes ne se pose pas.

4.4.2 LMR proposées

Les essais supervisés au champ sur la vigne et le fraisier montrent que, lorsqu'ils sont traités conformément à l'étiquette (vigne : 0,56 kg m.a./ha, 3 applications par saison, tôt à la floraison, avant que les raisins des grappes se touchent, de la véraison jusqu'à deux semaines après celle-ci, mais sans dépasser la dose saisonnière maximale de 1,70 kg m.a./ha par saison, DAAR de 7 jours. Fraisier : 0,85 kg m.a./ha par application, 4 applications par saison, à intervalles de 7 à 14 jours, mais sans dépasser la dose saisonnière maximale de 3,40 kg m.a./ha, DAAR de 1 jour), et que la récolte se fait immédiatement après le dernier traitement, le résidu est de l'ordre de 0,6 à 2,9 ppm (sans correction en fonction du taux de récupération de la méthode) et de l'ordre de 0,31 à 2,3 ppm (sans correction en fonction du taux de récupération de la méthode), dans et sur

le raisin et la fraise, respectivement. Bien que les données sur l'efficacité confirment la validité de la dose recommandée, commune au Canada et aux États-Unis, elles ne permettent pas de dire qu'aucun DAAR est acceptable pour ces cultures. Elles indiquent que ce délai doit être de 7 jours dans le cas du raisin et d'un jour dans le cas de la fraise. Les études portant sur la diminution de la concentration du résidu semblent indiquer que la concentration du résidu de fenhexamide ne s'abaissera pas beaucoup en fonction du temps écoulé après le traitement. En outre, l'étude sur le raisin transformé a indiqué que le résidu maximum de fenhexamide à prévoir dans le raisin sec devrait être de 5,3 ppm, compte tenu de la concentration moyenne la plus élevée des essais au champ (2,8 ppm) et du facteur de concentration moyen (1,9 ×).

Aucune denrée issue de la transformation animale n'étant associée à cette demande, il n'est pas nécessaire de fixer des limites maximales de résidus pour les denrées animales s'appliquant aux usages proposés du fenhexamide.

Compte tenu de ce qui précède et des bonnes pratiques agricoles proposées pour le fenhexamide sur la vigne (0,56 kg m.a./ha, 3 applications par saison, dose maximale de 1,70 kg m.a./ha par saison, DAAR de 7 jours) et sur le fraisier (0,85 kg m.a./ha par application, 4 applications par saison, dose maximale de 3,4 kg m.a./ha, DAAR de 1 jour), voici les LMR proposées pour le fenhexamide :

raisin	4,0 ppm
raisin sec	6,0 ppm
fraise	3,0 ppm

4.5 Proposition de LMR à l'importation

Des usages sont proposés au Canada (sur le raisin et sur la fraise). Leurs LMR sont harmonisées avec celles de l'EPA. Par conséquent, les importations en provenance des États-Unies sont couvertes par ces LMR.

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement

5.1 Comportement et devenir dans le sol

Le comportement et le devenir du fenhexamide dans le sol ont été évalués par l'étude de ses transformations (par photolyse et par biotransformation) et de sa mobilité. Diverses études montrent que la biotransformation du fenhexamide extractible et la formation de résidus liés sont les principaux mécanismes de transformation du fenhexamide dans le sol. Une étude au champ portant sur la dissipation en milieu terrestre, réalisée en Colombie-Britannique, montre que le fenhexamide n'est pas persistant dans les conditions observées sur le terrain, le TD_{50} se chiffrant entre 1,7 et 1,9 jour. On estime le TD_{90} à environ 18 jours. La concentration de fenhexamide à plus de 7,5 cm de la surface était négligeable à tous les délais d'échantillonnage. Cela signifie que le fenhexamide est peu mobile et qu'il ne devrait pas présenter de risque de contamination de l'eau

souterraine. Au bout de 15 jours et à plus de 7,5 cm de la surface, la concentration du WAK 7004 (un produit de transformation du fenhexamide) était négligeable.

5.1.1 Phototransformation dans le sol

La phototransformation du fenhexamide dans le sol a été étudiée dans un loam sableux biologiquement actif (à Howe, Indiana) par exposition continuelle à l'éclairement d'une lampe au xénon pendant 18 jours à 25 ± 1 °C. Dans le rapport de cette étude, les chercheurs disent que la biotransformation, plutôt que la photolyse, constitue le mécanisme principal de la transformation du fenhexamide (même si la photolyse en milieu aqueux a permis d'établir que le fenhexamide est photolabile) puisque des produits de transformation similaires s'étaient formés dans les échantillons éclairés comme dans ceux gardés à l'obscurité et que la concentration des produits de transformation était plus élevée chez les derniers. Le temps de dégradation signalé (TD_{50}) de 0,2 jour n'est donc pas uniquement attribuable à la phototransformation. La biotransformation du fenhexamide extractible et la formation de résidus fixés sont importantes. La concentration en ^{14}C d'aucun des 13 produits de transformation identifiés ne dépassait 10 % du ^{14}C appliqué. Le couplage oxydatif dimère et trimère faisant intervenir la polymérisation des molécules initiales constitue le principal processus de transformation.

5.1.2 Biotransformation aérobie dans le sol

La biotransformation du fenhexamide dans les sols aérobies a été étudiée pendant 365 jours dans un loam sableux (à Howe, Indiana). Le TD_{50} du fenhexamide extractible était inférieur à 1 jour. Cette valeur signifie que le fenhexamide extractible n'est pas persistant dans les sols aérobies. À noter cependant que la fraction de ^{14}C non extractible était passée de 21 % du ^{14}C appliqué au jour 0 à 71 % à la fin des trois premiers jours. À la fin de l'étude, le CO_2 produit correspondait à 30 % du ^{14}C appliqué. Aucun produit important de transformation n'a été identifié. Les réactions de couplage oxydatif C-C ou C-O faisant intervenir la polymérisation d'au moins deux molécules de fenhexamide, la méthylation du groupement hydroxyle sur le noyau aromatique, la déchloration et la minéralisation totale du noyau aromatique en CO_2 par clivage aérobie de ce noyau sont les quatre principales voies de la biotransformation aérobie du fenhexamide dans le sol. La constante augmentation du CO_2 produit et la baisse simultanée de concentration des produits de transformation indiquent que ces derniers sont également biotransformés. Des études complémentaires, effectuées dans trois sols d'Allemagne, ont donné des résultats similaires.

5.1.3 Biotransformation anaérobie dans le sol

Le demandeur d'homologation a présenté des études sur la biotransformation anaérobie du fenhexamide en milieu aquatique. Se reporter à la section 5.2.4.

5.1.4 Étude sur le terrain portant sur la dissipation

Le TD_{50} du fenhexamide appliqué sur des parcelles de fraisiers cultivées ou non s'est chiffré entre 1,7 et 1,9 jour dans les conditions de l'étude qui a été réalisée en Colombie-Britannique. Dans ces conditions, le TD_{90} s'est chiffré à environ 18 jours. Le fenhexamide extractible ne persiste pas dans les conditions sur le terrain, et il ne devrait pas y avoir de rémanence se prolongeant jusque dans les saisons subséquentes. Sous 7,5 cm de profondeur, le fenhexamide n'est plus quantifiable. Cela signifie qu'il est peu mobile et qu'il ne devrait pas présenter de risque de contamination de l'eau souterraine. Des données provenant d'une étude complémentaire, réalisée à Branchton, Ontario, confirme ces résultats. La concentration du WAK 7004, un produit de transformation du fenhexamide, tombe sous le seuil de quantification (<0,005 µg m.a./g sol) au 15e jour après le dernier traitement dans des échantillons prélevés à une profondeur de 7,5 cm, et ce produit n'est pas décelé sous cette profondeur.

5.1.5 Mobilité : adsorption et désorption dans le sol

L'adsorption et la désorption du fenhexamide ont été étudiées dans six sols (deux sables loameux d'Allemagne, une argile limoneuse, un loam sableux et deux sols sableux des É.-U.) dans une expérience sur des lots à l'équilibre. De 24 à 80 % du fenhexamide appliqué a été adsorbé. De 8 à 20 % du ^{14}C appliqué a été désorbé. Le coefficient de partage (K_d) variait entre 2,5 et 10,8 mg/L tandis que le coefficient d'absorption du carbone organique (K_{co}) variait entre 446 et 1226. Ces valeurs montrent que le fenhexamide est moyennement à faiblement mobile dans les sols étudiés.

L'adsorption et la désorption du WAK 7004 (l'un des principaux produits transitoires de transformation identifiés pendant la phototransformation du fenhexamide dans l'eau, formé par la déchloration du fenhexamide) ont été étudiées dans quatre sols des É.-U. (qui avaient servi à l'étude sur l'adsorption du fenhexamide). La désorption variait entre 26 et 45 % du WAK 7004 adsorbé. Le K_d à l'adsorption variait entre 10,1 et 32,1 mg/L, tandis que le K_{co} variait entre 2327 et 5037. Ces valeurs montrent que le WAK 7004 est légèrement mobile à immobile dans les sols étudiés.

Les études présentées sur l'adsorption et la désorption permettent de déterminer que le fenhexamide dans les sols étudiés risque peu à moyennement d'être entraîné par lessivage, et que le WAK 7004 ne l'est que légèrement.

5.1.6 Mobilité : lessivage dans les colonnes de sol

Les études présentées sur l'adsorption et la désorption (section 5.1.5) permettent de déterminer la mobilité du fenhexamide dans le sol. Par conséquent, des études complémentaires sur le lessivage dans le sol sont inutiles.

5.1.7 Mobilité : chromatographie sur couche mince de sol

Les études présentées sur l'adsorption et la désorption (section 5.1.5) permettent de déterminer la mobilité du fenhexamide dans le sol. Par conséquent, des études complémentaires sur la chromatographie sur couche mince de sol sont inutiles.

5.1.8 Mobilité : lessivage au champ

Aucune étude acceptable n'a été présentée.

5.1.9 Concentration prévue dans les sols

Dans le cas des fraisiers, le fenhexamide est appliqué quatre fois à 7 jours d'intervalle, à la dose de 0,85 kg m.a./ha. Dans le cas des plantes d'ornement, il est appliqué au maximum 6 fois à la dose de 0,56 kg m.a./ha, à 7 jours d'intervalle. Dans le cas de la vigne, il est appliqué trois fois à 14 jours d'intervalle, à la dose de 0,56 kg m.a./ha. Le TD_{50} du fenhexamide extractible dans le sol est de 1,7 à 1,9 jour (étude en milieu terrestre, C.-B.) En tenant compte de la dissipation dans le sol et des intervalles entre les applications, on estime que la dose cumulée maximale appliquée au sol sera de 921,7, 607,3 et 563,4 g m.a./ha pour le fraisier, les plantes d'ornement et la vigne, respectivement. En prenant celle-ci, en supposant que la masse volumique apparente du sol est de 1,5 g/cm^3 et en prenant une profondeur de sol de 15 cm, la concentration prévue dans les sols serait de 0,410, 0,270 et 0,250 mg m.a./kg de sol, respectivement.

5.2 Comportement et devenir dans les systèmes aquatiques

5.2.1 Hydrolyse

Les chercheurs ont étudié l'hydrolyse du fenhexamide à pH 5, 7 et 9 pendant 30 jours en milieu stérile, à l'obscurité et à la température de 25 ± 1 °C. À la fin de l'étude, tout le ^{14}C était associé au composé initial et il ne s'était formé aucun produit de transformation par hydrolyse en quantité détectable. Cela indique que le fenhexamide résiste à l'hydrolyse. On considère donc que celle-ci n'est pas une forme majeure de transformation de ce produit dans l'environnement.

5.2.2 Phototransformation dans l'eau

La photodégradation du ^{14}C-fenhexamide dans un tampon phosphate stérile à pH 7 a été étudiée sous éclairement continuel (au moyen d'une lampe au xénon) pendant 15 jours à 25 ± 1 °C. Le fenhexamide contenu dans des échantillons gardés à l'obscurité ne s'est pas transformé. Dans les échantillons éclairés, cependant, le fenhexamide s'est transformé et la nature des produits de transformation a varié en fonction de la durée d'exposition à la lumière. La quantité de CO_2 produit augmentait avec la durée d'exposition pour atteindre au bout de 15 jours un taux de récupération de 40 % de la quantité de ^{14}C appliquée. Le WAK 7004 (formé par déchloration du fenhexamide) constitue un important produit de

transformation transitoire. Une heure après le commencement du traitement, sa concentration atteignait 24 % du fenhexamide appliqué, passait à 13 % au bout de 5 heures pour ensuite disparaître. À la fin de la période d'étude, soit 15 jours, le fenhexamide déchloré et/ou hydroxylé et l'acide succinique constituaient les principaux produits de transformation. Le fenhexamide a été complètement phototransformé au bout de 5 heures d'exposition. Sa photolyse en milieu aqueux se fait par déchloration, hydroxylation et clivage du noyau phényle. La demi-vie du premier ordre de photodégradation du fenhexamide en milieu aqueux est d'une heure.

Dans une autre étude, des chercheurs se sont penchés sur la photodégradation du fenhexamide dans des eaux naturelles (prélevées dans le Rhin, Allemagne) sur 24 heures. Ils ont observé que la demi-vie est de 0,45 h. Dans cette étude, le fenhexamide était complètement phototransformé après deux heures d'exposition à la lumière (d'une lampe au xénon). Entre 0,5 et 1 h après le commencement du traitement, le WAK 7004 constituait le plus important produit de transformation transitoire. À la fin de l'étude, aucun produit important de transformation n'était identifiable, si ce n'est le CO_2 (28 % de la quantité de ^{14}C appliquée). À l'examen de ces résultats, on considère que la photolyse constitue une voie importante de transformation du fenhexamide placé en solution aqueuse.

5.2.3 Biotransformation aérobie en milieu aquatique

La transformation aérobie dans l'eau du fenhexamide marqué sur son noyau phényle (1,18 kg m.a./ha) a été étudiée dans un système eau/sédiment (prélevés dans le lac Honniger en Allemagne et dans le lac Stanley au Kansas, É.-U.) pendant 100 jours, à l'obscurité et à 20 ± 1 °C. La production de CO_2 s'est accrue avec le temps pour atteindre 13 % de la quantité de ^{14}C appliquée dans les échantillons du lac Stanley, et 5 % de la quantité de ^{14}C appliquée dans ceux du lac Honniger en 100 jours. À l'origine, une partie importante de la quantité de ^{14}C appliquée se trouvait dans l'eau surnageante. Mais à mesure que le temps s'écoulait, une plus grande proportion du ^{14}C appliqué a passé dans les sédiments (et formé des résidus fixés). Après 100 jours d'étuvage, la concentration de fenhexamide dans l'eau surnageante était passée de 74 % à 3 % de la quantité de ^{14}C appliquée dans l'eau du lac Honniger, et de 81 % à 7 % de la quantité de ^{14}C appliquée dans l'eau du lac Stanley. À la fin des essais, la concentration de résidu fixé dans les sédiments était passée de 1 % à 70 – 75 % de la quantité appliquée. Aucun des 15 produits de transformation identifiés n'a dépassé 10 % de la quantité de ^{14}C appliquée. Le passage du fenhexamide dans les sédiments et la formation subséquente de résidus non extractibles constituent le principal mécanisme à l'oeuvre dans les systèmes eau/sédiments aérobies.

La méthylation et la sulfonylation du groupement hydroxyle du noyau aromatique constituent les principales voies de transformation du fenhexamide dans les systèmes eau/sédiments aérobies. De plus, il se produit la minéralisation du noyau aromatique en CO_2. À noter qu'aucun des produits du couplage dimère ou trimère du fenhexamide, détectés dans l'étude sur la biotransformation aérobie dans le sol, n'a été observé dans l'étude considérée ici.

La demi-vie du premier ordre du fenhexamide dans les échantillons du lac Honniger était de 13, 37 et 24 jours pour l'eau surnageante, pour les sédiments et pour le système en entier, respectivement. Pour les échantillons du lac Stanley, les valeurs correspondantes étaient de 10,2, 19,1 et 14 jours. Ces résultats indiquent que le fenhexamide extractible n'est pas persistant dans l'eau surnageante et qu'il est légèrement persistant dans les sédiments en milieu aérobie. Le fenhexamide a une plus longue demi-vie dans les systèmes eau-sédiments aérobies que dans les sols aérobies.

5.2.4 Biotransformation anaérobie en milieu aquatique

La transformation anaérobie du ^{14}C-fenhexamide (à 1,33 μg m.a./g matière sèche de sol) dans un système eau/sédiments a été étudiée pendant 360 jours. Une quantité de sol séché à l'air (Howe, Indiana) a été mélangée au saccharose, imprégnée d'eau désionisée et purgée au N_2 pour créer des conditions anaérobies, avant que le fenhexamide soit ajouté. Le ^{14}C total dans l'eau surnageante est passé de 86 % de la quantité appliquée (jour 0) à 3% (jour 360). Dans les sédiments, il est passé de 17 % (au jour 0) à 92 % (au jour 360). À la fin de la période d'étuvage, seulement 4 % et moins de 0,1 % de la quantité de ^{14}C appliquée était retrouvé sous forme du composé initial extractible dans les sédiments et dans l'eau, respectivement. Au jour 360, 73 % du ^{14}C trouvé dans les sédiments était fixé. La quantité de $^{14}CO_2$ et de composés organiques volatils était négligeable (2 % du ^{14}C appliqué). À aucun moment pendant l'incubation un produit de transformation identifié a-t-il dépassé 10 % de la quantité de ^{14}C appliquée.

La déchloration conduisant à la formation d'un composé monochloré (WAK 6920), l'hydroxylation du noyau cyclohexyle du fenhexamide pour donner des isomères d'hydroxycyclohexyle (KBR 6720, KBR 7133 et KBR 7115), l'oxydation du groupement OH du KBR 6720 pour donner des composés de céto-cyclohexyle, la décomposition ultérieure des céto-isomères en N-acétyl-2,3-dichloro-p-aminophénol et la transformation directe du KBR 2738 en N-acétyl-2,3-dichloro-p-aminophénol sont les cinq principales voies de transformation anaérobie du fenhexamide dans les systèmes eau/sédiments. Les produits de transformation obtenus sont graduellement transformés (après deux mois) en CO_2 par oxydation du noyau phénylique.

La demi-vie du premier ordre du fenhexamide dans les échantillons était de 40 et de 87 jours pour l'eau surnageante et pour le système eau-sédiments, respectivement. À noter que celle associée à l'eau surnageante était celle de la dissipation du fenhexamide principalement par passage dans les sédiments (plutôt que par transformation). Toutefois, il a été impossible de déterminer clairement le taux de transformation du fenhexamide dans les sédiments uniquement, à cause du transfert incessant du fenhexamide passant de l'eau surnageante aux sédiments. Compte tenu des valeurs obtenues, le fenhexamide est classé avec les produits légèrement persistants dans l'eau surnageante et modérément persistants dans les systèmes eau/sédiments anaérobies.

5.2.5 Concentration prévue dans l'eau

Concentration prévue dans l'eau, à la suite d'une aspersion directe
Dans le cas du fraisier, le fenhexamide est appliqué (sous forme de l'Elevate 50 DWG) à la dose de 0,85 kg m.a./ha, à raison de 4 traitements par année à intervalles de 7 jours. Dans le cas de la vigne, il est appliqué à la dose de 0,56 kg m.a./ha trois fois par année, à intervalles de 14 jours. Sur les plantes d'ornement, il est appliqué (sous forme du Decree 50 DWG) jusqu'à six fois à la dose de 0,56 kg m.a./ha à intervalles de 7 jours. La demi-vie du fenhexamide extractible dans l'eau en milieu aérobie est de 12 jours. En tenant compte de la demi-vie et des intervalles entre les applications, on estime (en employant le tableur Excel pour les applications multiples) que la dose cumulée annuelle maximale dans l'eau sera de 2048,8, de 1535,2 et de 920,7 g m.a./ha pour le fraisier, la vigne et les plantes d'ornement respectivement. En prenant ces valeurs, la concentration prévue dans l'eau serait de 0,683, 0,512 et 0,307 mg m.a./L, respectivement.

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

6.1 Effets sur des espèces terrestres non ciblées

6.1.1 Oiseaux sauvages

En termes de toxicité alimentaire aiguë, le fenhexamide n'est pratiquement pas toxique pour le colin de Virginie et pour le canard colvert. La dose léthale médiane (DL_{50}) aiguë par voie orale et la concentration léthale médiane (CL_{50}) alimentaire chez le colin dépassent 2000 mg m.a./kg p.c. et 5000 mg m.a./kg d'aliments, respectivement. La CL_{50} alimentaire aiguë chez le colvert dépasse 5000 mg m.a./kg d'aliments. Aucun effet associé au traitement au fenhexamide n'a été observé dans aucun des paramètres de la reproduction (production d'oeufs, épaisseur de la coquille, santé et survie des oisillons) chez le colin. Dans l'étude de la toxicité sur le plan de la reproduction de cette espèce, la concentration sans effet observable (CSEO) se chiffrait à 2000 mg m.a./kg p.c. (effets sur les paramètres de la reproduction).

6.1.2 Mammifères à l'état sauvage

Les effets du fenhexamide sur les mammifères sauvages sont extrapolés à partir de l'examen par la division de l'évaluation sanitaire d'études au laboratoire réalisées sur des mammifères. Les études portant sur la toxicité aiguë par voie orale, cutanée et respiratoire n'ont révélé aucun signe clinique de toxicité du fenhexamide (de qualité technique) chez le rat. Chez cet animal, la DL_{50} aiguë par voie orale et par voie cutanée est supérieure à 5000 mg m.a./kg p.c. Le fenhexamide de qualité technique n'est pas irritant pour la peau et les yeux de lapin. Les études sur la toxicité aiguë par voie orale, cutanée et respiratoire (avec l'Elevate 50 WDG) ont révélé l'existence d'une faible toxicité aiguë.

6.1.3 Abeille

Le fenhexamide n'est pas toxique pour l'abeille. La DL_{50} aiguë par voie orale et par contact est supérieure à 200 μg m.a./abeille. La CSEO orale aiguë calculée selon la mortalité est de 100 μg m.a./abeille.

6.1.4 Arthropodes prédateurs et parasites

Les études portant sur la toxicité du fenhexamide pour les insectes utiles ont été effectuées à partir d'une formulation (50 % de m.a.) La CSEO calculée selon la mortalité d'acariens prédateurs et les staphylins s'élève à 2 kg de cette formulation par ha. La CSEO pour les guêpes parasites s'élève à 4 kg de cette formulation par ha.

6.1.5 Lombric

La CL_{50} 14 jours du fenhexamide pour le lombric est supérieure à 1000 mg m.a./kg poids sec (p.s.) de substrat. La CSEO, calculée selon la baisse de poids corporel, s'élève à 100 mg m.a./kg p.s. de substrat.

6.1.6 Effets sur les microorganismes du sol

Aucune donnée de cette nature n'est exigée.

6.1.7 Végétaux terrestres non ciblés

Aucun symptôme de phytotoxicité n'a été observé sur le fraisier, la vigne, le géranium et le pétunia (consulter les études sur l'efficacité). On ne prévoit donc pas d'effet phytotoxique sur les végétaux terrestres non ciblés.

6.2 Effets sur les espèces aquatiques non ciblées

6.2.1 Bioconcentration chez le poisson

Le logarithme du coefficient de partage *n*-octanol-eau (log K_{oe}) du fenhexamide est supérieur à 3. Cette valeur nous apprend que le fenhexamide est bioaccumulable. Les facteurs de bioconcentration chez le crapet arlequin sont de 185 et de 132 µg m.a./L, respectivement, à 20 et à 200 µg m.a./L. La constante du taux de dépuration a pris les valeurs de 0,71 et de 0,94 L/jour à 20 et à 200 µg m.a./L, respectivement. À cause du rythme élevé de la dépuration, on ne prévoit pas qu'il y ait bioaccumulation chez le poisson.

6.2.2 Poisson

Le fenhexamide est modérément toxique pour la truite arc-en-ciel et le crapet arlequin; il est légèrement toxique pour le mené tête-de-mouton. Chez la truite arc-en-ciel, la CL_{50} 96 h pour l'intoxication aiguë par la MAQT et par la formulation, respectivement, prend les valeurs 1,34 et 1,30 mg m.a./L. La CSEO, déterminée selon les changements de comportement, est de 1 mg m.a./L. La respiration laborieuse, le fait de se poser au fond de l'aquarium, l'hyperactivité et la perte d'équilibre (les sujets étant plus ou moins penchés sur le côté plutôt que dans une posture bien verticale) sont les effets sublétaux observés. La CL_{50} 96 h pour la toxicité aiguë du fenhexamide chez le crapet arlequin est de 3,42 mg m.a./L. La CSEO ayant pour critère la nage d'une manière hyperactive pendant une période de transition s'élève à 1,50 mg m.a./L. La CL_{50} 96 h pour la toxicité aiguë du fenhexamide chez le *Cyprinodon variegatus* s'élève à 11 mg m.a./L. Chez cette même espèce, la CSEO ayant pour critère la mort s'élève à 3,7 mg m.a./L. Dans les premiers stades de vie de la truite arc-en-ciel, la concentration moyenne pour des effets toxiques nocifs est de 144µg m.a./L. La CSEO ayant pour critère l'émergence, c.-à-d. le stade de développement auquel l'alevin nouvellement éclos quitte le fond de la chambre d'essais, est de 101µg m.a./L.

6.2.3 Invertébrés aquatiques

Le fenhexamide est légèrement toxique pour *Daphnia* lorsque la MAQT est appliquée Il n'est pratiquement pas toxique lorsque la formulation est appliquée. La CL_{50} 48 h pour l'intoxication aiguë par la MAQT chez cette espèce dépasse 18,8 mg m.a./L. Avec la formulation (49,6 % de m.a.), la CL_{50} est de 105 mg m a./L. La CSEO 48 h (ayant pour critère l'immobilisation) est de 19,5 mg m.a./L. Dans les essais de toxicité chronique, la concentration moyenne pour des effets toxiques nocifs est de 1,4 mg m.a./L, la CSEO (survie) de 1,00 mg m.a./L.

6.2.4 Algues

La CE_{50} du fenhexamide chez l'algue verte *Selenastrum capricornutum* s'élève à 4,31 mg m.a./L, prenant pour critère l'inhibition de la croissance. La CSEO s'élève à 3,2 mg m.a./L. La CE_{50} 72 h de la formulation (49,6 % m.a.) chez cette espèce s'élève à 1,33 mg m.a./L. La CSEO atteint 0,56 mg m.a./L.

6.2.5 Autres végétaux aquatiques

Chez la lenticule (*Lemna gibba*), la CL_{50} 14 jours pour la toxicité aiguë est supérieure à 2,3 mg m.a./L (prenant pour critères le nombre de frondes et le poids sec des plantes). La CSEO atteint 0,28 mg m.a./L, prenant l'inhibition de la frondaison pour critère.

6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées

Aucune étude n'est requise.

6.4 Évaluation du risque environnemental

6.4.1 Organismes terrestres

Oiseaux sauvages
Les concentrations prévues dans les végétaux et les sources d'aliments ont été calculées à partir de la dose maximale annuelle figurant sur l'étiquette (3,4 kg m.a./ha). On ne tenait pas compte des transformations du fenhexamide sur le feuillage. Il s'agit d'un scénario du pire des cas possibles (tableau 1).

Tableau 1 Concentration prévue sur la végétation et d'autres sources d'aliments suite à l'application du produit à la dose maximale figurant sur l'étiquette (3,4 kg mg m.a./ha)

Matrices	Concentration (mg m.a./kg de poids frais	Rapport de poids frais à poids sec	Concentration (mg m.a./kg de poids sec)
Herbes courtes	727,6	1:3,3	2401,1
Feuilles, légumes-feuilles	380,8	1:1,1	4188,9
Herbes hautes	333,2	1:4,4	1466,1
Cultures fourragères	176,8	1:5,4	954,7
Petits insectes	176,8	1:3,8	671,8
Gousses et graines	36,4	1:3,9	141,9
Gros insectes	30,3	1:3,8	114,9
Graines et semences	30,3	1:3,8	114,9
Fruits	21,1	1:7,6	160,2

Les oiseaux sauvages, comme le colin de Virginie et le canard colvert, pourraient être exposés au résidu de fenhexamide par consommation de la végétation traitée et de proies contaminées, ou encore par la dérive du nuage de pulvérisation.

Le régime alimentaire du colin se compose à 30 % de petits insectes, à 15 % de cultures fourragères et à 55 % de graines et de semences. En prenant la dose maximale (3,4 kg m.a./ha), la concentration prévue de fenhexamide dans ces aliments a été évaluée à 671,8, 954,7 et 114,9 mg m.a./kg p.s. du régime alimentaire, respectivement (tableau 1). Par conséquent, la concentration prévue de fenhexamide dans les aliments du colin est de 408,0 mg m.a./kg p.s. d'aliments. Le régime alimentaire du colvert est constitué à 30 % de gros insectes et à 70 % de graines et de semences. En prenant la dose maximale (3,4 kg m.a./ha), la concentration prévue de fenhexamide dans ces aliments a été évaluée à 114,9 et à 114,9 mg m.a./kg p.s. du régime alimentaire, respectivement (tableau 1). Par conséquent, la concentration prévue de fenhexamide dans les aliments du colvert est de 114,9 mg m.a./kg p.s. d'aliments.

Dans l'étude sur la toxicité aiguë par voie orale, le poids corporel moyen (PCM) des colins appartenant au groupe témoin s'élevait à 0,193 kg p.c./sujet, la consommation moyenne d'aliments (CA) à 0,018 kg m. s. d'aliments/sujet par jour. Par conséquent, la consommation quotidienne (CQ) (CQ = CA*dose prévue) est égale à 7,34 mg m.a./sujet par jour. La DL_{50} et la CSEO signalées sont de 2000 et de 1050 mg m.a./kg p.c., respectivement. En termes de sujets individuels, la $DL_{50\ (individuelle)}$ (= DL_{50}*PCM) s'élève à 386 mg m.a. par sujet, la $CSEO_{individuelle}$ (= CSEO*PCM) s'élève à 203 mg m.a./sujet.

Compte tenu de sa CQ et de la $DL_{50\ (individuelle)}$, il faudrait qu'un colin de Virginie s'alimente pendant 53 jours de suite pour atteindre la dose équivalant à celle administrée aux sujets de laboratoire par gavage qui a tué la moitié des sujets. Suivant le même raisonnement, mais en prenant la CQ et la $CSEO_{\ (individuelle)}$, il lui faudrait 28 jours pour parvenir à la concentration sans effet observable mesurée chez les sujets de laboratoire. Le fenhexamide ne fait courir aucun risque d'intoxication aiguë au colin de Virginie.

Les études sur l'alimentation du colin et du colvert montrent que la CSEO (5000 et 1250 mg m.a./kg p.s. d'aliments, respectivement) est, pour chaque espèce, plus élevée que la concentration prévue dans les aliments. Le facteur de sécurité s'établit à 12,3 et à 10,9, respectivement. L'étude sur la reproduction du colin a donné une CSEO de 2000 mg m.a./kg p.s. d'aliments. Prenant les paramètres de la reproduction comme critères, le facteur de sécurité (CSEO/conc. prévue) s'élève à 4,9. Le fenhexamide n'est à la source d'aucun risque sur le plan de la reproduction ou de l'alimentation des oiseaux.

Mammifères à l'état sauvage

Des mammifères comme les rats, les souris, les chiens et les lapins vivant à l'état libre pourraient être exposés au résidu de fenhexamide s'ils consommaient la végétation traitée ou des proies contaminées.

Le régime alimentaire du rat est constitué de 70 % d'herbes courtes, de 20 % de graines ou de semences et de 10 % de gros insectes. En prenant la dose maximale (3,4 kg m.a./ha), la concentration prévue de fenhexamide dans ces aliments a été évaluée à 1681, 23 et 12 mg m.a./kg d'aliments, respectivement (tableau 1). Par conséquent, la concentration prévue de fenhexamide dans les aliments du rat est de 1715,3 mg m.a./kg d'aliments. Les études de 90 jours sur la toxicité par l'alimentation du rat montrent que la CSENO (5000 et 10 000 mg m.a./kg d'aliments chez les mâles et chez les femelles, respectivement) est supérieure à la concentration prévue dans les aliments (1715,3 mg m.a./kg d'aliments). À la dose proposée, le fenhexamide n'est à la source d'aucun risque par voie alimentaire pour le rat.

Le régime alimentaire de la souris est constitué à 25 % d'herbes courtes, à 50 % de graines et de semences et à 25 % de gros insectes. En prenant la dose maximale (3,4 kg m.a./ha), la concentration prévue de fenhexamide dans ces aliments a été évaluée à 600,3, 57,5 et 1047,2 mg m.a./kg d'aliments, respectivement (tableau 1). Par conséquent, la concentration prévue de fenhexamide dans les aliments de la souris est de 1704,9 mg m.a./kg d'aliments. Les études de 90 jours sur la toxicité par l'alimentation de la souris montrent que la CSENO (1000 mg m.a./kg d'aliments chez les mâles et chez les femelles) est plus faible que la concentration prévue (1704,9 mg m.a./kg d'aliments). À la dose proposée de fenhexamide, il existe donc un risque d'intoxication alimentaire pour les souris, mais seulement si elles consomment des aliments contaminés pendant 90 jours de suite.

Abeille domestique : Que ce soit par contact ou par voie orale de manière aiguë, le fenhexamide n'est pas toxique pour l'abeille domestique (DL_{50} > 200 µg m.a./abeille). Par conséquent, à la dose proposée sur l'étiquette, il ne constitue pas un risque potentiel pour les abeilles par contact ou par voie orale de manière aiguë.

Lombric : La concentration prévue maximale de fenhexamide dans le sol étant de 0,410 mg/kg de sol, et la CSEO chez le lombric étant de 100 mg/kg de substrat, à la dose proposée sur l'étiquette, le fenhexamide ne constitue pas un risque potentiel pour le lombric. Le facteur de sécurité se chiffre à 244 (CSEO/conc. prévue).

Parasites et prédateurs : La CSEO chez les acariens prédateurs (fondée sur la mortalité) et chez les staphylins (fondée sur la mortalité et sur le taux d'émergence) est de 1 kg m.a./ha. La dose maximale d'Elevate 50 WDG est de 0,85 kg m.a./ha (4 traitements à 7 jours d'intervalle sur le fraisier). Par conséquent, le fenhexamide ne constitue pas un risque potentiel pour les parasites, les prédateurs et les insectes utiles lorsqu'il est appliqué à la dose recommandée sur l'étiquette. Le facteur de sécurité est de 1,12.

Organismes aquatiques

Invertébrés d'eau douce non ciblés : L'effet toxicologique le plus sensible chez *Daphnia* étant observé à 1,00 mg m.a./L (CSEO, survie), et la plus élevée des concentrations prévues dans l'eau étant de 0,683 mg m.a./L, il n'y a pas de risque pour ces invertébrés à la dose proposée d'utilisation de l'Elevate 50 WDG et du Decree 50 WDG. Le facteur de sécurité s'élève à 1,5.

Invertébrés d'eau salée non ciblés : La CSEO 96 h de toxicité aiguë (1,7 mg m.a./L) étant supérieure à la plus forte des concentrations prévues dans l'eau (0,683 mg m.a./L), il n'y a pas de risque pour ces invertébrés à la dose proposée d'utilisation de l'Elevate 50 WDG et du Decree 50 WDG. Le facteur de sécurité s'élève à 2,5.

Poisson : Le fenhexamide est modérément toxique pour le poisson d'eau froide comme d'eau chaude. Les sujets des premiers stades de vie sont plus sensibles au fenhexamide que les adultes. Chez ces derniers, la valeur de référence toxicologique la plus sensible est la CSEO sur le comportement de la truite arc-en-ciel (1 mg m.a./L). La plus élevée des concentrations prévues de fenhexamide dans l'eau étant inférieure à la CSEO, l'application de l'Elevate 50 WDG et du Decree 50 WDG à la dose proposée ne constituera pas un risque chez l'adulte (le facteur de sécurité atteint 1,5). Dans l'étude sur les premiers stades de vie, la valeur de référence toxicologique la plus sensible est la CSEO (0,1 mg m.a./L) pour l'émergence, c.-à-d. le stade de développement auquel l'alevin nouvellement éclos quitte le fond de la chambre d'essais. Celle-ci est inférieure à toutes les concentrations prévues de fenhexamide dans l'eau (0,307 – 0,683 mg m.a./L). Chez les juvéniles, le facteur de sécurité est de 0,15 – 0,33. Par conséquent, à la dose proposée d'utilisation de l'Elevate 50 WDG et du Decree 50 WDG, il existe un risque potentiel pour les sujets des premiers stades de vie. Il faut adopter des mesures d'atténuation pour protéger les juvéniles.

Algues : La formulation est plus toxique que la MAQT pour les algues d'eau douce. La valeur de référence toxicologique la plus sensible du fenhexamide (CSEO de la turgescence des cellules) se manifeste à la concentration de 0,56 mg m.a./L (avec la formulation). La concentration prévue la plus élevée de fenhexamide dans l'eau (0,683 mg m.a./L) étant supérieure à la valeur de référence toxicologique la plus sensible, à la dose proposée d'utilisation de l'Elevate 50 WDG, il existe un risque potentiel pour les algues d'eau douce. Le facteur de sécurité est de 0,82. Les doses cumulatives appliquées de Decree 50 WDG sont inférieures à celles de l'Elevate 50 WDG, la CPE dans l'eau s'élevant à 0,512 mg m.a./L. Le facteur de sécurité se chiffre à 1,1. Cela signifie qu'aux doses proposées, le Decree 50 WDG ne constitue pas un risque potentiel pour les algues d'eau douce.

Plantes vasculaires aquatiques : La CSEO (0,28 mg m.a./L, selon l'inhibition en nombre de la frondaison) étant inférieure à toutes les concentrations prévues dans l'eau (0,307-0,683 mg m.a./L), à la dose proposée d'utilisation de l'Elevate 50 WDG et du Decree 50 WDG, il existe un risque potentiel pour les plantes vasculaires aquatiques. Le facteur de sécurité est de 0,41 – 0,91.

6.5 Microcontaminants

Le fenhexamide de qualité technique ne contient pas d'impuretés dont on sait qu'elles répondent aux critères de la voie 1 de la PGST.

6.6 Atténuation du risque pour l'environnement

Compte tenu des données présentées, l'estimation du risque pour l'environnement de l'emploi de l'Elevate 50 WDG et du Decree 50 WDG a fait apparaître les préoccupations suivantes :

- L'application de l'Elevate 50 WDG et du Decree 50 WDG à la dose proposée sur l'étiquette soulève un risque potentiel pour le poisson juvénile.

- L'application de l'Elevate 50 WDG et du Decree 50 WDG à la dose proposée sur l'étiquette soulève un risque potentiel pour d'autres organismes aquatiques, c.-à-d. les algues d'eau douce et les plantes vasculaires aquatiques.

De manière à protéger les organismes aquatiques non ciblés et vulnérables, il faut mettre en place une zone tampon de 5 m dans le cas des plantes d'ornement (Decree 50 WDG) et de 5 m dans celui de la vigne (Elevate 50 WDG) lorsque du matériel pneumatique de pulvérisation est employé. Il faut donc ajouter un énoncé relatif à l'atténuation des effets dans la partie de l'étiquette traitant des mesures de précaution relatives à l'environnement (voir les modifications apportées aux étiquettes).

7.0 Données et renseignements sur l'efficacité

7.1 Efficacité

7.1.1 Usages prévus

Contre la moisissure grise des grappes de la vigne (*Botrytis cinerea*)

- Appliquer 1,0 kg du produit/ha (500 g m.a./ha) avant l'apparition de la maladie, lorsque les conditions sont propices à l'éclosion de la maladie, tôt à la floraison, avant que les raisins des grappes se touchent, de la véraison jusqu'à deux semaines après celle-ci, jusqu'au jour des vendanges. NE PAS appliquer plus de 3,4 kg du produit par hectare et par année.

Contre la moisissure grise du fraisier (*B. cinerea*)

- Commencer d'appliquer 1,7 kg du produit/ha (850 g m.a./ha) avant l'apparition de la maladie et pas après 10 % de la floraison. Poursuivre le traitement aux 7 – 14 jours ou lorsque les conditions sont propices à l'éclosion de la maladie. La dernière application peut se faire jusqu'au jour de la récolte. NE PAS appliquer plus de 6,8 kg du produit par hectare et par année.

Contre la moisissure grise sur les plantes d'ornement (*B. cinerea*)

- Commencer d'appliquer 1,0 – 1,7 kg du produit/ha (500 – 850 g m.a./ha) lorsque les conditions sont propices à l'éclosion de la maladie, mais avant qu'elle ne s'établisse. Appliquer la plus forte dose lorsque les conditions sont propices à une forte poussée de la maladie. Les traitements devraient être pratiqués aux 7 à 14 jours.

  Plantes cultivées à l'extérieur : NE PAS appliquer plus de 6,8 kg du produit par hectare et par année.

  Plantes cultivées en serre : NE PAS appliquer plus de 6,8 kg du produit par hectare et par culture.

7.1.2 Mode d'action

Le fenhexamide est un fongicide phytoprotecteur qui inhibe le développement des hyphes et des tubes germinatifs. Il semble agir par inhibition sur un seul site, et avoir un mode d'action biochimique très précis qui n'a pas encore été déterminé. Cependant, des études cherchant à l'élucider nous ont appris les choses suivantes :

- pas d'inhibition de la respiration des champignons
- pas de découplage du transport des électrons dans les mitochondries
- pas d'effet inhibiteur digne de mention des processus biochimiques fondamentaux
- pas d'effet sur la production de pectinase par le champignon
- pas de résistance croisée aux benzimidazoles, aux dicarboximides et aux anilinopyrimidines.

Les recherches se poursuivent sur ce qui paraît être un nouveau mécanisme d'action différant de celui de tous les autres botrycides connus.

7.1.3 Cultures

Le raisin, la fraise et les plantes d'ornement sont les cultures pour lesquelles des données sont présentées et qui font l'objet d'allégations sur l'étiquette.

7.1.4 Efficacité contre la moisissure grise des grappes et la brûlure par *Botrytis cinerea* sur le raisin

Les résultats de vingt-trois essais réalisés en trois ans aux É.-U. ont été présentés pour étayer l'allégation relative à l'efficacité du produit sur la vigne. Voici leur répartition : 18 en Californie, 1 dans l'État de New York, 3 en Orégon, 1 dans l'État de Washington.

Dose
Aucune donnée sur l'efficacité n'a été produite à la dose proposée de 0,5 kg m.a./ha. Cependant, il en existe sur 18 essais à la dose de 0,56 kg m.a./ha, où l'incidence moyenne de la maladie dans les parcelles témoins atteignait 54 %. À ce taux, l'efficacité du traitement, exprimée en pourcentage, était semblable à celle obtenue à la dose de 1,12 kg m.a./ha (52 % par opposition à 56 %, respectivement, dans 7 essais). Elle est ordinairement supérieure à celle obtenue à la concentration de 0,42 kg m.a./ha (46 % par opposition à 36 %, respectivement, dans 16 essais). En comparaison des parcelles non traitées, la dose de 0,56 kg m.a./ha a abaissé de manière statistiquement significative l'incidence de la maladie dans 10 essais sur 18, avec une efficacité de 47 %. Cette dose a ordinairement été plus efficace (en pourcentage) que l'étalon commercial (46 % par opposition à 35 % dans 17 essais). Ces résultats étayent l'utilisation proposée de la dose égale à 0,56 kg m.a./ha.

Nombre d'applications

Dans huit essais, les chercheurs ont produit des données sur le traitement avec l'Elevate 50 WDG en 3 applications par saison, tel que proposé, à la concentration de 0,56 kg m.a./ha, ainsi que sur un étalon commercial. Dans ces essais, l'Elevate 50 WDG était efficace à 38 %, en comparaison de 42 % pour l'étalon commercial. Dans 4 de ces essais, l'Elevate 50 WDG employé seul était comparé à son mélange en cuve avec un agent tensio-actif non ionique à la concentration de 0,02 %. Le mélange en cuve était constamment plus efficace que la formulation seulement et que l'étalon commercial, soit 61 % contre 31 % et 41 %, respectivement. Lorsque la maladie frappait avec intensité, l'addition de 0,02 % v/v de l'agent tensio-actif non ionique permettait de réprimer la maladie jusqu'à 20 jours après la dernière application, alors que l'Elevate 50 WDG seul ne conférait plus cette protection à la 16^{e} journée après la dernière application. Cela signifie qu'un agent tensio-actif non ionique accroît l'efficacité et la durée de l'efficacité du traitement.

Quant à la gestion de la résistance, il est recommandé de ne pas procéder à plus de deux applications successives d'Elevate 50 WDG. Des résultats complémentaires montrent que quatre applications d'Elevate 50 WDG par saison permettent de lutter plus efficacement contre la maladie. Cela suggère que l'application d'un fongicide différent pourrait se révéler être utile. Ces données étayent le recours à la formule de 3 applications sur la vigne d'Elevate 50 WDG par saison à la dose de 0,56 kg m.a./ha mélangé en cuve avec un agent tensio-actif non ionique à la concentration de 0,02 % v/v, conformément au calendrier proposé.

Délai d'attente avant la récolte

Les données ne confirment pas la validité du délai d'attente (DAAR) proposé d'aucune journée, compte tenu de ce qui suit : le fenhexamide est un fongicide phytoprotecteur et n'a pas d'effet curatif démontré. La prévention de l'infection avant la récolte réduit le plus possible le risque que la maladie ne se développe dans les denrées entreposées. Dans le programme européen de protection « standard » (voir réf. 1), il est recommandé que la dernière application se fasse trois semaines avant la récolte et il n'existe pas de données sur l'efficacité après la récolte pour justifier un délai d'attente proposé d'aucune journée. Les données disponibles justifient un DAAR de 7 jours. Les données confirment la validité de l'allégation relative à l'efficacité du produit contre la moisissure grise des grappes à raison de 3 applications d'Elevate 50 WDG (à la dose de 0,56 kg m.a./ha) mélangé en cuve avec un agent tensio-actif non ionique à la concentration de 0,02 % v/v, avant l'établissement de la maladie et lorsque les conditions sont propices à son développement, tôt à la floraison, avant que les raisins des grappes se touchent, de la véraison jusqu'à deux semaines après celle-ci et jusqu'à 7 jours avant la récolte, mais SANS DÉPASSER la dose maximale de 1,7 kg m.a./ha par an.

7.1.5 Efficacité contre la moisissure grise par *Botrytis cinerea* sur le fraisier

Les résultats de vingt essais réalisés en trois ans aux É.-U. ont été présentés pour étayer l'allégation relative à l'efficacité du produit sur le fraisier. Voici leur répartition : 15 en Californie, 1 dans l'Alabama, 1 en Floride, 1 en Caroline du Nord, 2 en Orégon.

Treize essais où l'incidence moyenne de la maladie dans les parcelles témoins atteignait 28 % ont fourni les renseignements pour étayer le traitement proposé en 4 applications. Cinq essais ont fourni des renseignements sur le traitement à plus de 4 applications, l'évaluation de l'importance de la maladie se faisant après la dernière application ou au moment de la cueillette. Ces données ont servi à titre de données supplémentaires. Les résultats des autres essais ont servi uniquement à l'évaluation de la tolérance.

Dose

Quinze essais ont fourni des renseignements sur la dose proposée de 0,85 kg m.a./ha. Neuf sur dix ont fait ressortir une différence statistiquement significative entre les parcelles traitées à l'Elevate 50 WDG et les parcelles témoins, l'efficacité du traitement atteignant 75 %. Dans les cinq autres essais, il n'est pas apparu de différence statistiquement significative entre les parcelles traitées et les parcelles témoins, à cause d'une première application tardive.

À la dose de 0,85 kg m.a./ha., l'efficacité du traitement, exprimée en pourcentage, était supérieure à ce qu'elle était à la dose de 0,56 kg m.a./ha (75 % en regard de 55 % dans huit essais). Même si aucun essai n'a été fait pour comparer des doses supérieures à celle de 0,85 kg m.a./ha, il demeure que des doses supérieures ont été employées dans un nombre limité d'essais et qu'elles n'ont pas donné une protection supérieure de manière statistiquement significative à celle accordée à la dose de 0,56 kg m.a./ha. La comparaison de l'efficacité de la dose de 0,85 kg m.a./ha à celles de deux étalons commerciaux montre que l'Elevate 50 WDG a conféré un degré de protection de 72 %, en comparaison de 39 % et de 43 % pour les deux autres, dans 7 essais.
L'Elevate 50 WDG mélangé à un agent tensio-actif non ionique à la concentration de 0,5 % v/v a été testé dans le cadre de 2 essais. Ce mélange ne s'est pas révélé plus efficace que l'Elevate 50 WDG seul. Les données justifient la dose de 0,85 kg m.a./ha lorsque l'Elevate 50 WDG est employé seul.

Nombre d'applications

Des 11 essais où ont été faites 4 applications à la dose de 0,85 kg m.a./ha ou fournissant une évaluation de la progression de la maladie après le quatrième traitement, 6 essais ont fait ressortir une différence statistiquement significative entre les parcelles ayant reçu quatre applications de l'Elevate 50 WDG et les parcelles témoins, l'efficacité du produit s'élevant à 81 %. Les 5 autres essais n'ont révélé aucune différence statistiquement significative entre les différents traitements ainsi que les témoins. Dans chacun de ces 5 essais, la première application a été faite vers la fin de la floraison ou après, ce qui a rendu possible l'infection avant la première application. Ces 5 essais confirment

la nécessité de protéger les fleurs pour lutter efficacement contre la moisissure grise sur le fraisier. Ces essais justifient le traitement en 4 applications de l'Elevate 50 WDG à la dose de 0,85 kg m.a./ha, la première devant se faire avant l'établissement de la maladie et pas plus tard qu'à 10 % de la floraison, les autres à intervalles de 7 à 14 jours ou lorsque les conditions sont propices à l'éclosion de la maladie. NE PAS appliquer plus de 3,4 kg de la m.a. par hectare et par année.

Délai d'attente avant la récolte

Un DAAR de 1 jour, compatible avec le délai pour la cueillette et semblable à celui retenu pour d'autres produits homologués, est recommandé pour le fraisier. Les données justifient le traitement en 4 applications de l'Elevate 50 WDG à la dose de 0,85 kg m.a./ha, la première devant se faire avant l'établissement de la maladie et pas plus tard qu'à 10 % de la floraison, les autres à intervalles de 7 à 14 jours ou lorsque les conditions sont propices à l'éclosion de la maladie, mais en respectant un DAAR de 1 jour. NE PAS appliquer plus de 3,4 kg de m.a. par hectare et par année.

7.1.6 Efficacité contre la moisissure grise par *Botrytis cinerea* sur les plantes d'ornement

Les résultats de dix-huit essais réalisés en trois ans aux É.-U. ont été présentés pour étayer l'allégation relative à l'efficacité du produit sur les plantes d'ornement. Voici leur répartition : 5 en Californie, 3 en Pennsylvanie, 2 au Michigan, 4 en Ohio, 1 dans l'État de New York, 2 en Caroline du Nord. Treize essais ont fourni des renseignements utiles à l'évaluation de la lutte contre la maladie, les autres fournissant des données sur la phytotoxicité.

Dose

Aucune donnée sur l'efficacité n'a été obtenue à la dose de 0,5 kg m.a./ha. Treize essais en serre où l'incidence moyenne de la maladie dans les parcelles témoins atteignait 70 % ont fourni des renseignements sur les traitements à toute une gamme de doses, soit à 0,14, 0,28, 0,42, 0,56 et 1,12 kg m.a./ha. La dose de 0,56 kg m.a./ha a régulièrement permis de combattre la maladie aussi efficacement ou mieux que les étalons commerciaux dans les 11 essais en serre où un de ces étalons était aussi employé. Bien que tous les essais se soient déroulés en serres, le demandeur d'homologation propose aussi son produit pour un usage extérieur sur les plantes d'ornement. La dose de 0,56 kg m.a./ha est la plus faible dont l'efficacité a été établie lors d'essais au champ sur d'autres cultures (sections 7.1.4 et 7.1.5). C'est pourquoi celle-ci est la dose minimum envisageable sur les plantes d'ornement en serre ou au champ.

Dans 10 essais en serre avec deux doses testées, 0,56 kg m.a./ha et 1,12 kg m.a./ha, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux, l'efficacité se chiffrant à 72 % et à 62 %, respectivement. Par conséquent, l'utilisation de la dose la plus élevée ne se justifie pas puisqu'elle n'a pas montré qu'elle permettait, mieux que l'autre, de combattre de façon régulière la maladie. Les données justifient la dose de 0,56 kg m.a./ha de Decree 50 WDG pour usage en serre ou au champ sur les plantes d'ornement.

Nombre d'applications et périodes de traitement
Dans 2 essais sur 5, l'Elevate 50 WDG (identique à la formulation Decree) appliqué à la dose de 0,56 kg m.a./ha et à raison de 2 traitements par saison a donné des résultats différents de manière statistiquement significative de ceux obtenus sur la parcelle témoin. Dans 5 essais, il a toujours donné des résultats différents de manière statistiquement significative lorsque 4 à 6 applications étaient pratiquées.

Lorsque la maladie était peu intense, l'Elevate 50 WDG a été efficace à 88 % à intervalles de 14 jours entre les applications dans 3 essais. Dans un essai où la maladie était intense, l'Elevate 50 WDG s'est révélé à peine efficace contre la maladie s'il était appliqué à 15 jours d'intervalle. Ce qui prouve que ce délai était trop long pour réprimer cette maladie lorsqu'elle est intense. Dans deux autres essais où la maladie frappait avec intensité, l'Elevate 50 WDG appliqué à 7 jours d'intervalle assurait un contrôle soutenu égal à celui de l'étalon commercial. Ces données confirment la validité de l'allégation qu'à 0,56 kg m.a./ha et à raison d'applications à intervalles de 14 jours lorsque la maladie n'est pas trop virulente, et à intervalles de 7 jours lorsqu'elle l'est, le maximum d'applications étant de six par saison ou par culture, ce produit combat efficacement *B. cinerea* sur les plantes d'ornement. Plantes d'ornement cultivées au champ : NE PAS appliquer plus de 3,4 kg de m.a. par hectare et par année. Plantes d'ornement cultivées en serre : NE PAS appliquer plus de 3,4 kg de m.a. par hectare et par culture.

Mélange en cuve
Dans 7 essais, l'Elevate 50 WDG à la dose de 0,56 kg m.a./ha était mélangé en cuve avec un agent tensio-actif non ionique. Dans un seul de ces essais comparait-on la formulation seule à un mélange en cuve. Dans ce cas, on ne voyait pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements, sur le plan de l'efficacité. Compte tenu du fait que 4 essais sur 5 confirmaient le nombre proposé d'applications (4 à 6 par saison) et que la plupart des essais de phytotoxicité ont été réalisés avec l'Elevate 50 WDG seul, le mélange en cuve de cette formulation et d'un agent tensio-actif n'est pas acceptable.

7.2 Renseignements sur l'acquisition, réelle ou possible, de la résistance à ce produit

De manière à traiter de la question du développement de la résistance aux fongicides, les renseignements suivants figureront sur les étiquettes de l'Elevate 50 WDG et du Decree 50 WDG :

L'Elevate 50 WDG (ou le Decree 50 WDG) est un fongicide phytoprotecteur du type carboxamide de cyclohexane employé dans la lutte contre la moisissure grise.

Ce produit devrait être utilisé dans le cadre d'un programme de gestion antiparasitaire avec d'autres produits, de manière à assurer la protection des cultures tout au long de la saison.

Rien ne laisse présager une résistance croisée entre la matière active de ce produit et d'autres fongicides. Afin de préserver l'utilité des botrycides, éviter d'appliquer un même fongicide plus de deux fois de suite.

Dans la lutte contre *Botrytis*, il est fortement recommandé d'appliquer, pour les programmes de traitement par pulvérisation, des stratégies de gestion de la résistance, comme l'emploi alterné d'autres botrycides appartenant à des classes chimiques différentes ou des fongicides à large spectre d'action.

Éviter d'appliquer l'Elevate 50 WDG (ou le Decree 50 WDG) plus de deux fois de suite. Après la deuxième application, employer un autre botrycide pour deux applications consécutives avant de revenir à la matière active de l'Elevate 50 WDG. Demander l'avis de son conseiller local pour connaître des produits appropriés de remplacement.

7.3 Effets sur le rendement des plantes ou des produits végétaux traités, en termes de quantité ou de qualité

1) Raisin
Au total, six essais ont fourni des donnée sur le rendement. L'Elevate 50 WDG à la dose de 0,56 kg m.a./ha a permis d'obtenir des rendements plus élevés de manière statistiquement significative que ceux des parcelles témoins dans trois essais, et un rendement plus élevé dans les trois autres. Dans cinq essais, on a observé une hausse du rendement des produits commercialisables alors que, dans le dernier essai, on observait une baisse statistiquement significative du pourcentage de la récolte totale qui avait pourri. Ces résultats montrent que l'utilisation de l'Elevate 50 WDG apporte une hausse constante de qualité et de rendement à la récolte.

2) Fraise
Au total, treize essais ont fourni des donnée sur le rendement. Dans deux essais, la hausse de rendement a été statistiquement significative. Dans les autres essais, les chercheurs n'ont pas observé de différence significative entre les parcelles traitées à l'Elevate 50 WDG et les parcelles témoins. Sept essais ont apporté des renseignements sur le nombre de baies pourries à la récolte; dans six cas, il existait une baisse statistiquement significative du nombre de baies pourries à cette étape dans les parcelles traitées à l'Elevate 50 WDG, en comparaison des parcelles témoins. Ces résultats montrent que l'utilisation de l'Elevate 50 WDG apporte une hausse de qualité, mais pas de rendement.

3) Plantes d'ornement
Le temps frais et humide est propice à la propagation de *B. cinerea*. Cette maladie peut être à l'origine d'importantes pertes à cause d'une diminution de la capacité de conservation et d'une perte de qualité. Comme ces essais l'ont montré, le contrôle constant de cette maladie donne lieu à une hausse de la qualité.

7.4 Toxicité pour les plantes ciblées (notamment leurs variétés) ou les produits végétaux ciblés

1) Raisin
Aucune phytotoxicité observée dans les 23 essais évalués.

2) Fraise
Aucune phytotoxicité observée dans les 20 essais évalués.

3) Plantes d'ornement
Aucune phytotoxicité observée dans les 17 essais évalués. Dans un essai, on a testé plus de 98 genres de plantes, beaucoup à l'étape de la floraison, avec 2 applications à 1,5 × la dose recommandée.

7.5 Observation d'effets indésirables ou accidentels

Aucun effet n'a été observé.

7.5.1 Effet sur les cultures subséquentes

Compte tenu de l'usage proposé, on ne s'attend pas à ce type d'effets.

7.6 Conclusion

Les données présentées indiquent que, lorsqu'ils sont utilisés conformément aux directives modifiées qui figurent sur l'étiquette, l'Elevate 50 WDG et le Decree 50 WDG peuvent être appliqués à la vigne, au fraisier et aux plantes d'ornement pour lutter contre *B. cinerea*.

7.6.1 Sommaire

Culture :	Raisin	Fraise	Plantes d'ornement
Variétés :	Toutes	Toutes	Toutes
Moment de l'application :	Début de la floraison, avant que les raisins des grappes se touchent, véraison DAAR* jusqu'à 7 jours	Début de la floraison < 10 %, Intervalles de 7 à 14 jours entre les applications DAAR jusqu'à 1 jour	Aux 7 à 14 jours. Prendre l'intervalle de 7 jours lorsque la maladie frappe avec force.
Produit : Dose : Nombre d'applications :	Elevate 50 WDG 1,12 kg/ha 3 max.	Elevate 50 WDG 1,7 kg/ha 4 max.	Decree 50 WDG (auparavant : Elevate 50 WDG) 1,12 kg/ha 6 max.
Maladie enrayée :	*B. cinerea*	*B. cinerea*	*B. cinerea*
Mélange en cuve :	Agent tensio-actif à 0,02 % v/v	Aucun	Aucun

* DAAR = Délai d'attente avant la récolte

7.7 Références

1) Compendium of Grape Diseases, 1988. American Phytopathological Society.

8.0 Politique de gestion des substances toxiques

Matière active
Au cours de l'examen du fenhexamide, la persistance et le potentiel de bioaccumulation de cette matière active ont été examinés. L'ARLA a déterminé que le fenhexamide n'est pas persistant dans le milieu et qu'il est peu bioaccumulable. En foi de quoi l'ARLA juge que le fenhexamide ne répond pas aux critères d'inclusion dans la voie 1 des substances toxiques d'intérêt prioritaire, en vertu de la PGST.

Se référer à la directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la politique de gestion des substances toxiques*, du 12 mars 1999.

Microcontaminants
Le fenhexamide de qualité technique ne contient pas d'impuretés dont on sait qu'elles répondent aux critères de la voie 1 de la PGST.

9.0 Conclusions générales

L'Elevate 50 WDG et le Decree 50 WDG assurent la répression de *B. cinerea* à un niveau commercialement acceptable sur la vigne, le fraisier et les plantes d'ornement lorsqu'ils sont appliqués aux doses de 0,56, 0,85 et 0,56 kg m.a./ha, respectivement.

Les données sur les caractéristiques chimiques du fenhexamide, de l'Elevate 50 WDG et du Decree 50 WDG sont complètes. La MAQT a été complètement caractérisée et les spécifications ont été confirmées par l'analyse de la matière active, des impuretés et des microcontaminants dans des lots au moyen de méthodes déterminées d'analyse. Les propriétés physiques et chimiques exigées de la MAQT et de la préparation commerciale ont été établies grâce à des méthodes acceptables. Une méthode entièrement validée de CLHP, pour la détermination de la MAQT dans la formulation, a été présentée.

L'administration de doses aiguës a montré que la MAQT et que l'Elevate 50 WDG sont peu toxiques par la voie orale, la voie respiratoire ou la voie cutanée pour les animaux de laboratoire. La MAQT n'est pas une substance irritante pour la peau et les yeux du lapin. L'Elevate 50 WDG est légèrement irritant pour sa peau et très peu pour ses yeux. Ni l'un ni l'autre n'a de propriétés sensibilisantes chez le cobaye. Le fenhexamide n'exerce pas d'effet neurotoxique.

Dans les études de toxicité chronique et subchronique par la voie orale, les effets toxicologiques associés au traitement qui sont statistiquement significatifs sont l'hémotoxicité chez le chien et des effets hépatiques et/ou rénaux bénins chez le rat et chez la souris. On ne considère pas que le fenhexamide est un toxique sur le plan du développement, et il n'a pas entamé le potentiel reproducteur des rats adultes. Il n'est pas à l'origine d'effets génotoxiques. Cela et l'absence de signes de cancérogénécité chez les rats et les souris des deux sexes font penser que le risque de cancer chez l'humain est improbable.

La DQA recommandée est fixée à 0,58 mg/kg p.c., en prenant la plus faible CSEO, soit 17,4 mg/kg p.c. par jour, déterminée lors de l'étude d'un an chez le chien (en prenant comme critères les effets hématotoxiques, ce qui pourrait être révélateur du potentiel du KBR 2738 d'être à l'origine d'une anémie hémolytique associée aux corps de Heinz) et en appliquant un facteur de sécurité de 300.

On juge qu'une étude de la toxicité à court terme par la voie cutanée est la mieux adaptée à l'évaluation du risque professionnel tant chez les personnes qui mélangent, chargent et appliquent l'Elevate 50 WDG et le Decree 50 WDG que chez les travailleurs de retour au champ après le traitement. Les marges d'exposition, déterminées à partir du profil d'emploi nord-américain typique, sont acceptables dans le cas de l'Elevate 50 WDG.

Les études portant sur le métabolisme du fenhexamide dans les végétaux ont été réalisées sur le raisin, la tomate et la pomme. Elles montrent que les résidus sont principalement des résidus de surface et qu'il se produit très peu de translocation (les résidus du fenhexamide ne sont pas systémiques). Elles montrent aussi que le composé initial constitue la principale fraction des résidus. Comme il n'existe aucun aliment pour animaux ayant un rapport avec les utilisations sur le raisin ou la fraise proposées dans la demande, aucune donnée n'est requise ni n'a été fournie. La caractérisation des métabolites dans l'étude du métabolisme chez le rat a cependant montré que le composé initial non modifié est le principal constituant du résidu excrété. Le RP est donc le même dans les plantes et dans les animaux, et il est défini comme étant le fenhexamide d'origine.

Une méthode de CLHP/DEC a été mise au point pour quantifier les résidus de fenhexamide dans les denrées végétales. La LQ se chiffre à 0,02 ppm (raisin), et à 0,05 ppm (fraise et raisin sec). Au bilan, cette méthode a été validée de manière satisfaisante, et sa linéarité, sa spécificité et le caractère répétitif des essais et des résultats sont acceptables.

Le demandeur a présenté les résultats d'un nombre suffisant d'essais au champ qui sont géographiquement représentatifs et qui se sont déroulés partout aux États-Unis et dans quelques régions du Canada (l'Ontario pour le raisin, la Nouvelle-Écosse pour la fraise). Ces résultats viennent étayer les utilisations proposées du produit sur la vigne et sur le fraisier. Les études ont été réalisées conformément au profil d'emploi proposé. Les données sur l'efficacité n'ont pas étayé les DAAR proposés. Toutefois, selon les études sur la baisse de concentration du résidu, le résidu de fenhexamide laissé sur le raisin et sur la fraise ne semble pas s'abaisser pour la peine avec le temps écoulé après le traitement. Par conséquent, il semble peu probable que de modifier les DAAR sur l'étiquette pour les faire passer d'aucun jour à 7 jours dans le cas du raisin, et à 1 jour, dans celui de la fraise, aura un effet considérable sur l'abondance du résidu. Selon les résultats de l'étude sur le traitement du raisin, il n'y a apparemment pas de concentration du résidu dans le jus et le vin, cependant le résidu se concentre par un facteur de 1,9 × dans le raisin sec. Ce facteur de concentration a été appliqué au résidu quantifiable le plus élevé dans le raisin. Compte tenu des résultats obtenus, voici les LMR proposées :

raisin	4,0 ppm
raisin sec	6,0 ppm
fraise	3,0 ppm

L'évaluation du risque d'intoxication chronique par le régime alimentaire indique que l'usage proposé du fenhexamide sur le raisin et la fraise ne constitue pas un risque inacceptable sur le plan alimentaire (aliments et eau), peu importe les sous-populations considérées, notamment les adultes, les bébés et les enfants.

Compte tenu de la faible toxicité aiguë du fenhexamide par exposition par la voie orale, cutanée ou respiratoire, il n'est pas nécessaire de proposer une DQA pour la toxicité aiguë.

Le fenhexamide est peu hydrolysable, mais se phototransforme rapidement en solution aqueuse. Même s'il se produit une certaine phototransformation à la surface du sol, cette réaction n'est pas considérée comme étant un processus important de transformation de ce produit dans le milieu. La biotransformation rapide du fenhexamide extractible (TD_{50} < 1 jour) et la formation de résidus fixés constituent les principaux mécanismes de dissipation du fenhexamide dans les sols aérobies. Il ne se forme aucun produit de transformation majeur. Le TD_{50} du fenhexamide extractible est inférieur à 1 jour dans les sols aérobies. Après un an d'incubation dans des sols aérobies, le fenhexamide s'était minéralisé à 30 % en CO_2. Cela s'est produit par transformation dimère et trimère du fenhexamide, méthylation du groupement hydroxyle sur le noyau aromatique, déchloration et minéralisation totale du noyau aromatique qui s'est transformé en CO_2 par clivage du noyau en conditions aérobies. Les études sur le terrain en milieu terrestre montrent que le fenhexamide n'est pas persistant dans le sol (TD_{50} de 1,7 à 1,9 jour) et qu'il ne devrait pas être un risque pour l'eau souterraine. En milieu aquatique, le fenhexamide passe graduellement dans les sédiments (où il forme des résidus fixés). En conditions aérobies, il est légèrement persistant, sinon pas du tout (le TD_{50} variait entre 12 et 37 jours). En conditions anaérobies, il est modérément persistant (TD_{50} = 87 jours). Les données sur l'adsorption et la désorption montrent que le fenhexamide a un potentiel faible à moyen de migrer dans le sol. Compte tenu de sa rapide biotransformation dans le sol, les possibilités d'entraînement pas lessivage ne sont pas préoccupantes.

À la dose recommandée sur l'étiquette, le fenhexamide est pratiquement non toxique pour l'abeille, les insectes utiles et les oiseaux. Il est toxique pour les poissons juvéniles, les algues d'eau douce et les plantes vasculaires aquatiques.

10.0 Projet de décision réglementaire

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a évalué les renseignements disponibles conformément à l'article 9 du RPA. Elle juge qu'ils permettent, aux termes de l'article 18*b)*, de déterminer l'innocuité, les avantages et la valeur de la matière active fenhexamide et des préparations commerciales Elevate 50 WDG et Decree 50 WDG, fabriqués par la société Arvesta. L'ARLA est parvenue à la conclusion que l'utilisation de cette matière active et de ces préparations commerciales conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette présente des avantages et offre de la valeur conformément à l'article 18*c)* du RPA et n'implique pas de risque inadmissible de dommages aux termes de l'article 18*d*) Par conséquent, et compte tenu de ce qui précède, il est proposé d'accorder une homologation complète à l'utilisation de la matière active fenhexamide et des préparations commerciales Elevate 50 WDG et Decree 50 WDG, conformément à l'article 13 du Règlement sur les produits antiparasitaires.

L'ARLA prendra connaissance des commentaires écrits relatifs à cette proposition, lui parvenant dans les 45 jours suivant la parution du présent document afin de permettre aux parties intéressées de se prononcer sur ce projet de décision.

Liste des abréviations

ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
BDEMP	Base de données sur l'exposition des manipulateurs de pesticides
BOF	batterie d'observations fonctionnelles
CAS	Chemical Abstracts Service
CG	chromatographie gazeuse
CGL	chromatographie gaz-liquide
CGT	concentration gamma glutanyl transférase
CHO	ovaire de hamster chinois
CL_{50}	concentration létale médiane
CLHP	chromatographie liquide à haute performance
CMM	cote moyenne maximale
CO_2	dioxyde de carbone
CSENO	concentration sans effets nocifs observés
CSEO	concentration sans effets observés
DAAR	délai d'attente avant la récolte
DEC	détection électrochimique
DEEM	modèle informatique d'évaluation de l'exposition par la voie alimentaire (Dietary Exposure Evaluation Model)
DL_{50}	dose létale médiane
DQA	dose quotidienne admissible
DSENO	dose sans effets nocifs observées
É.-U.	États-Unis
ECG	électrocardiogramme
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)
F_1	animaux de première génération
F_2	animaux de seconde génération
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
FS	facteur de sécurité
GI	gastrointestinale
ha	hectare
Hb	hémoglobine
Hct	hématpcrite
K_{co}	coefficient d'adsorption du carbone organique
K_d	coefficient de partage
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol-eau
LD	limite de détection
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m.a.	matière active
MAQT	matière active de qualité technique
ME	marge d'exposition
NZB	Néo-Zélandais blancs
p.c.	poids corporel
p.s.	poids sec

PAM	Pesticide Analytical Method
PC	préparation commerciale
PCM	poids corporel moyen
PDR	Projet de décision réglementaire
PEHD	polyéthylène haute densité
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
ppm	parties par million
RGPC	ralentissement du gain en poids corporel
RRT	résidu radioactif total
SCENO	seuil de concentration avec effet nocif observés
SM	spectrométrie de masse
SPF	exempt d'organismes pathogènes spécifiques
TD_{50}	temps de dissipation de 50 % du produit
TD_{90}	temps de dissipation de 90 % du produit
VIL	validation indépendante au laboratoire

Annexe I

Tableau 1 Sommaire des études toxicologiques portant sur le fenhexamide

MÉTABOLISME			
Absorbé et excrété très rapidement (< 48 h) et complètement. Fort effet de premier passage et établissement d'une circulation entérohépatique. Le foie et les reins sont les organes où se retrouve la plus forte radioactivité dans tous les groupes traités. Aucun signe de bioaccumulation. Excrétion rapide et presque complète, les fèces constituant la principale voie d'excrétion. Les études de caractérisation des métabolites indiquent que le composé initial non modifié est le principal constituant détecté dans les produits d'excrétion. Il correspond à 62-75 % de la dose, peu importe le régime d'administration et le sexe des sujets d'expérience. Le métabolite 1, le conjugué de l'acide glucuronique et du composé initial, correspond à 4-23 % de la dose. Les fractions métaboliques 2 et 3 correspondent, respectivement, à 3 et à 7 % de la dose, au maximum. La voie principale de biotransformation proposée passe par la conjugaison du groupement hydroxylé de la fraction aromatique avec l'acide glucuronique. Avant l'excrétion dans les fèces, l'hydrolyse au niveau intestinal du conjugué transforme celui-ci pour redonner le composé initial et donne lieu à l'établissement d'une circulation entérohépatique.			
ÉTUDE	**ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES**	**DL_{50}/CL_{50} CSENO (mg/kg/p.c. par jour)**	**SCENO (mg/kg/p.c. par jour) /ORGANE ATTEINT/ EFFETS IMPORTANTS/ COMMENTAIRES**
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - MAQT			
Orale	Rat, Wistar, 5/sexe 5000 mg/kg p.c.	DL_{50} > 5000 mg/kg p.c.	**FAIBLE TOXICITÉ AIGUË**
Cutanée	Rat, Wistar, 5/sexe 5000 mg/kg p.c.	DL_{50} > 5000 mg/kg p.c.	**FAIBLE TOXICITÉ AIGUË**
Respiratoire	Rat, Wistar, 5/sexe 5,057 mg/L (pulvérulent)	CL_{50} > 5,057 mg/L	**FAIBLE TOXICITÉ AIGUË**
Irritation de la peau	Lapin, NZB, 3 femelles, dose de 0,5 g	Indice d'irritation primaire (IIP) = 0	**NON IRRITANT**
Irritation des yeux	Lapin, NZB, 3 femelles, dose de 0,1 mL	Cote moyenne maximale (CMM) = 0	**NON IRRITANT**
Sensibilisation de la peau (méthode Buehler)	Cobaye, souche Bor:DHPW, subst. à l'essai 500 mg pour la sensibilisation et pour la provocation		**PAS UN SENSIBILISANT**
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - FORMULATION (Elevate™ 50 WDG)			
Orale	Rat, Wistar, 5/sexe 2000 mg/kg p.c.	DL_{50} > 2000 mg/kg p.c.	Observation clinique de fèces molles chez 3 sujets par sexe 5 h après le traitement et rétablissement au bout d'un jour. **FAIBLE TOXICITÉ AIGUË**
Cutanée	Rat, Wistar, 5/sexe 2000 mg/kg p.c.	DL_{50} > 2000 mg/kg p.c.	Aucun signe clinique de toxicité. **FAIBLE TOXICITÉ AIGUË**
Respiratoire			Exemption de l'exigence de présenter une étude portant sur l'inhalation aiguë du fongicide Elevate 50 WDG **FAIBLE TOXICITÉ AIGUË**
Irritation de la peau	Lapin, NZB, 3 femelles, dose de 0,5 g	IIP = 1,3	Érythème léger à modéré et oedème léger chez les 3 lapins. Rétablissement aux jours 7 (2/3) et 14 (tous). **LÉGÈREMENT IRRITANT**

Annexe I

Tableau 1 Sommaire des études toxicologiques portant sur le fenhexamide

MÉTABOLISME			
Absorbé et excrété très rapidement (< 48 h) et complètement. Fort effet de premier passage et établissement d'une circulation entérohépatique. Le foie et les reins sont les organes où se retrouve la plus forte radioactivité dans tous les groupes traités. Aucun signe de bioaccumulation. Excrétion rapide et presque complète, les fèces constituant la principale voie d'excrétion. Les études de caractérisation des métabolites indiquent que le composé initial non modifié est le principal constituant détecté dans les produits d'excrétion. Il correspond à 62-75 % de la dose, peu importe le régime d'administration et le sexe des sujets d'expérience. Le métabolite 1, le conjugué de l'acide glucuronique et du composé initial, correspond à 4-23 % de la dose. Les fractions métaboliques 2 et 3 correspondent, respectivement, à 3 et à 7 % de la dose, au maximum. La voie principale de biotransformation proposée passe par la conjugaison du groupement hydroxylé de la fraction aromatique avec l'acide glucuronique. Avant l'excrétion dans les fèces, l'hydrolyse au niveau intestinal du conjugué transforme celui-ci pour redonner le composé initial et donne lieu à l'établissement d'une circulation entérohépatique.			
ÉTUDE	**ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES**	**DL_{50}/CL_{50} CSENO (mg/kg/p.c. par jour)**	**SCENO (mg/kg/p.c. par jour) /ORGANE ATTEINT/ EFFETS IMPORTANTS/ COMMENTAIRES**
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - MAQT			
Orale	Rat, Wistar, 5/sexe 5000 mg/kg p.c.	DL_{50} > 5000 mg/kg p.c.	**FAIBLE TOXICITÉ AIGUË**
Cutanée	Rat, Wistar, 5/sexe 5000 mg/kg p.c.	DL_{50} > 5000 mg/kg p.c.	**FAIBLE TOXICITÉ AIGUË**
Respiratoire	Rat, Wistar, 5/sexe 5,057 mg/L (pulvérulent)	CL_{50} > 5,057 mg/L	**FAIBLE TOXICITÉ AIGUË**
Irritation de la peau	Lapin, NZB, 3 femelles, dose de 0,5 g	Indice d'irritation primaire (IIP) = 0	**NON IRRITANT**
Irritation des yeux	Lapin, NZB, 3 femelles, dose de 0,1 mL	Cote moyenne maximale (CMM) = 0	**NON IRRITANT**
Sensibilisation de la peau (méthode Buehler)	Cobaye, souche Bor:DHPW, subst. à l'essai 500 mg pour la sensibilisation et pour la provocation		**PAS UN SENSIBILISANT**
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - FORMULATION (Elevate™ 50 WDG)			
Orale	Rat, Wistar, 5/sexe 2000 mg/kg p.c.	DL_{50} > 2000 mg/kg p.c.	Observation clinique de fèces molles chez 3 sujets par sexe 5 h après le traitement et rétablissement au bout d'un jour. **FAIBLE TOXICITÉ AIGUË**
Cutanée	Rat, Wistar, 5/sexe 2000 mg/kg p.c.	DL_{50} > 2000 mg/kg p.c.	Aucun signe clinique de toxicité. **FAIBLE TOXICITÉ AIGUË**
Respiratoire			Exemption de l'exigence de présenter une étude portant sur l'inhalation aiguë du fongicide Elevate 50 WDG **FAIBLE TOXICITÉ AIGUË**
Irritation de la peau	Lapin, NZB, 3 femelles, dose de 0,5 g	IIP = 1,3	Érythème léger à modéré et oedème léger chez les 3 lapins. Rétablissement aux jours 7 (2/3) et 14 (tous). **LÉGÈREMENT IRRITANT**

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DL_{50}/CL_{50} CSENO (mg/kg/p.c. par jour)	SCENO (mg/kg/p.c. par jour) /ORGANE ATTEINT/ EFFETS IMPORTANTS/ COMMENTAIRES
Irritation des yeux	Lapin, NZB, 3 femelles, dose de 0,1 mL	CMM = 1,0	Irritation minime de la conjonctive (érythème, chémose), complètement réductible en 7 jours. **MINIMALEMENT IRRITANT**
Sensibilisation de la peau (méthode Buehler)	Cobaye, souche -Hsd Win: DH (antérieurement Bor:DHPW) Administration en pâte pour l'induction et à 50 % pour la provocation		**PAS UN SENSIBILISANT**
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUBCHRONIQUE - PAR VOIE ORALE			
Alimentaire, 90 jours	Souris, B6C3F1, 10/sexe/dose, 0, 100, 1000, 10 000 ppm (0, 26,5, 266,5, 3283,5 mg/kg par jour chez les mâles, 0, 51,6, 453,9, 5151,1 mg/kg par jour chez les femelles)	CSENO = 1000 ppm (266,6/453,9 m_g/kg par jour, chez les mâles et les femelles, respect.	**SCENO = 10 000 ppm**. Cholestérol, bilirubine, créatinine sériques accrus. Perte de poids des reins, hausse de la consomm. d'aliments et d'eau (mâles), efficacité alimentaire abaissée (mâles); effets sur les reins, altérations marginales de la fonction hép. (cholestérol et bilirubine sériques accrus, ASAT, ALAT à la baisse), hausse marginale du poids de foies et baisse de la teneur en glycogène des hépatocytes (mâles).
Alimentaire, 4 semaines	Rat, Wistar, 10/sexe/dose, 0, 100, 300, 1000 mg/kg p.c. par jour	CSENO = 1000 mg/kg par jour	Aucun effet associé au traitement, peu importe la dose testée.
Orale, 56 jours, sur la biodisponi-bilité	Rat, Wistar, 10/sexe/dose, 0, 1000, 5000, 10 000, 15 000, 20 000 ppm (57,5, 284,7, 575,7, 943,8, 1217,1, et 78,0, 407,1, 896,5, 1492,5, 1896,7 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respect.		Saturation de l'absorption intestinale obtenue chez les mâles entre 944 et1217 mg/kg par jour. Résultat non atteint chez les femelles à 1897 mg/kg par jour.
Alimentaire, 90 jours	Rat, Wistar, 10/sexe/dose, 0, 2500, 5000, 10 000, 20 000 ppm (0, 202, 415, 904, 1904, et 0, 270, 549, 1132, 2824 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respect.	CSENO = 5000 ppm (415 mg/kg par jour) chez les mâles. 10 000 ppm (1132 mg/kg par jour) chez les femelles	Aucun signe clinique, aucune mortalité. **SCENO (mâles) = 10 000 ppm**. Perte de poids corporel, RGPC, hausse de la consomm. d'aliments, baisse de l'efficacité alimentaire, hausse de la conc. d'ALAT. **SCENO (femelles)= 20 000 ppm**. Hausse de la consomm. d'aliments, baisse de l'efficacité alimentaire, baisse du poids de foies et désordres histopathologiques du foie (prolif. cell. Kupffer, altération de la morphologie des hépatocytes.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DL_{50}/CL_{50} CSENO (mg/kg/p.c. par jour)	SCENO (mg/kg/p.c. par jour) /ORGANE ATTEINT/ EFFETS IMPORTANTS/ COMMENTAIRES
Alimentaire, 90 jours	Chien , Beagle, 4/sexe/dose, 0, 1000, 7000, 50 000 ppm (0, 33,9, 239,1, 1747,7, et 0, 37,0, 261,0, 1866,2 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respect.	CSENO = 1000 ppm (33,9 et 37,0 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respect.)	Aucun effet associé au composé sur la mortalité, les signes cliniques, les examens cliniques (ECG, fréq. cardiaque, pression artérielle, pouls, réflexes, temp. du corps), les résultats des exam. ophtalm., le poids corporel, la consomm. d'aliments, les analyses d'urine, les examens pathologiques, l'histopathologie, dont l'analyse des enzymes hépatiques tissulaires. **SCENO = 7000 ppm**. Accr. significatif du nombre de corps de Heinz (mâles et femelles). À 50 000 ppm, effets sur d'autres paramètres hémat. (numération des érythrocytes, Hb et Hct à la baisse). Peut indiquer le potentiel du KBR 2738 de causer une anémie chez le Beagle.
Alimentaire, 1 an	Chien , Beagle, 4/sexe/dose, 0, 500, 3500, 25 000 ppm (0, 17,4, 124,3, 917,8, et 0, 19,2, 132,7, 947,1 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respect.)	CSENO = 500 ppm (17,4 et 19,2 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respect.)	Aucun effet associé au composé sur la mortalité, les signes cliniques, les examens cliniques (ECG, fréq. cardiaque, pression artérielle, pouls, réflexes, temp. du corps), les résultats des exam. ophtalm., la chimie clinique, les analyses d'urine, les examens pathologiques. **SCENO = 3500 ppm.** Numération des érythrocytes, Hb et Hct à la baisse, accr. significatif du nombre de corps de Heinz (mâles et femelles). Augm. de poids des surrénales (femelles), vacuoles cytoplasmiques au niveau cortical des surrénales chez 3 des 4 femelles. À 25 000 ppm, RGPC (les 2 sexes), baisse de la consomm. d'aliments (femelles), effets associés au traitement plus prononcés sur les paramètres hémat. (les 2 sexes) (Numération des érythrocytes, Hb et Hct à la baisse, accr. du nombre de corps de Heinz). Peut indiquer le potentiel du KBR 2738 de causer une anémie chez le Beagle.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DL_{50}/CL_{50} CSENO (mg/kg/p.c. par jour)	SCENO (mg/kg/p.c. par jour) /ORGANE ATTEINT/ EFFETS IMPORTANTS/ COMMENTAIRES
Irritation des yeux	Lapin, NZB, 3 femelles, dose de 0,1 mL	CMM = 1.0	Irritation minime de la conjonctive (érythème, chémose), complètement réductible en 7 jours. **MINIMALEMENT IRRITANT**
Sensibilisation de la peau (méthode Buehler)	Cobaye, souche -Hsd Win: DH (antérieurement Bor:DHPW) Administration en pâte pour l'induction et à 50 % pour la provocation		**PAS UN SENSIBILISANT**
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUBCHRONIQUE - PAR VOIE ORALE			
Alimentaire, 90 jours	Souris, B6C3F1, 10/sexe/dose, 0, 100, 1000, 10 000 ppm (0, 26,5, 266,5, 3283,5 mg/kg par jour chez les mâles, 0, 51,6, 453,9, 5151,1 mg/kg par jour chez les femelles)	CSENO = 1000 ppm (266.6/453.9 mg/kg par jour, chez les mâles et les femelles, respect.	**SCENO = 10 000 ppm**. Cholestérol, bilirubine, créatinine sériques accrus. Perte de poids des reins, hausse de la consomm. d'aliments et d'eau (mâles), efficacité alimentaire abaissée (mâles); effets sur les reins, altérations marginales de la fonction hép. (cholestérol et bilirubine sériques accrus, ASAT, ALAT à la baisse), hausse marginale du poids de foies et baisse de la teneur en glycogène des hépatocytes (mâles).
Alimentaire, 4 semaines	Rat, Wistar, 10/sexe/dose, 0, 100, 300, 1000 mg/kg p.c. par jour	CSENO = 1000 mg/kg par jour	Aucun effet associé au traitement, peu importe la dose testée.
Orale, 56 jours, sur la biodispon-bilité	Rat, Wistar, 10/sexe/dose, 0, 1000, 5000, 10 000, 15 000, 20 000 ppm (57,5, 284,7, 575,7, 943,8, 1217,1, et 78,0, 407,1, 896,5, 1492,5, 1896,7 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respect.		Saturation de l'absorption intestinale obtenue chez les mâles entre 944 et1217 mg/kg par jour. Résultat non atteint chez les femelles à 1897 mg/kg par jour.
Alimentaire, 90 jours	Rat, Wistar, 10/sexe/dose, 0, 2500, 5000, 10 000, 20 000 ppm (0, 202, 415, 904, 1904, et 0, 270, 549, 1132, 2824 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respect.	CSENO = 5000 ppm (415 mg/kg par jour) chez les mâles. 10 000 ppm (1132 mg/kg par jour) chez les femelles	Aucun signe clinique, aucune mortalité. **SCENO (mâles) = 10 000 ppm**. Perte de poids corporel, RGPC, hausse de la consomm. d'aliments, baisse de l'efficacité alimentaire, hausse de la conc. d'ALAT. **SCENO (femelles)= 20 000 ppm**. Hausse de la consomm. d'aliments, baisse de l'efficacité alimentaire, baisse du poids de foies et désordres histopathologiques du foie (prolif. cell. Kupffer, altération de la morphologie des hépatocytes.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DL_{50}/CL_{50} CSENO (mg/kg/p.c. par jour)	SCENO (mg/kg/p.c. par jour) /ORGANE ATTEINT/ EFFETS IMPORTANTS/ COMMENTAIRES
Alimentaire, 90 jours	Chien , Beagle, 4/sexe/dose, 0, 1000, 7000, 50 000 ppm (0, 33,9, 239,1, 1747,7, et 0, 37,0, 261,0, 1866,2 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respect.	CSENO = 1000 ppm (33,9 et 37,0 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respect.)	Aucun effet associé au composé sur la mortalité, les signes cliniques, les examens cliniques (ECG, fréq. cardiaque, pression artérielle, pouls, réflexes, temp. du corps), les résultats des exam. ophtalm., le poids corporel, la consomm. d'aliments, les analyses d'urine, les examens pathologiques, l'histopathologie, dont l'analyse des enzymes hépatiques tissulaires. **SCENO = 7000 ppm**. Accr. significatif du nombre de corps de Heinz (mâles et femelles). À 50 000 ppm, effets sur d'autres paramètres hémat. (numération des érythrocytes, Hb et Hct à la baisse). Peut indiquer le potentiel du KBR 2738 de causer une anémie chez le Beagle.
Alimentaire, 1 an	Chien , Beagle, 4/sexe/dose, 0, 500, 3500, 25 000 ppm (0, 17,4, 124,3, 917,8, et 0, 19,2, 132,7, 947,1 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respect.)	CSENO = 500 ppm (17,4 et 19,2 mg/kg par jour chez les mâles et les femelles, respect.)	Aucun effet associé au composé sur la mortalité, les signes cliniques, les examens cliniques (ECG, fréq. cardiaque, pression artérielle, pouls, réflexes, temp. du corps), les résultats des exam. ophtalm., la chimie clinique, les analyses d'urine, les examens pathologiques. **SCENO = 3500 ppm.** Numération des érythrocytes, Hb et Hct à la baisse, accr. significatif du nombre de corps de Heinz (mâles et femelles). Augm. de poids des surrénales (femelles), vacuoles cytoplasmiques au niveau cortical des surrénales chez 3 des 4 femelles. À 25 000 ppm, RGPC (les 2 sexes), baisse de la consomm. d'aliments (femelles), effets associés au traitement plus prononcés sur les paramètres hémat. (les 2 sexes) (Numération des érythrocytes, Hb et Hct à la baisse, accr. du nombre de corps de Heinz). Peut indiquer le potentiel du KBR 2738 de causer une anémie chez le Beagle.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DL_{50}/CL_{50} CSENO (mg/kg/p.c. par jour)	SCENO (mg/kg/p.c. par jour) /ORGANE ATTEINT/ EFFETS IMPORTANTS/ COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUBCHRONIQUE - PAR VOIE RESPIRATOIRE ET CUTANÉE			
Respiratoire, 5 jours	Rat, Wistar, 10/sexe/dose 0, 11,8, 97,7, 1092,6 mg/m³ dans l'air, 6 h par jour pendant 5 jours	CSENO = 97,7 mg/m³ (0,098 mg/L)	Aucun effet associé au composé sur la mortalité, les signes cliniques, le poids corporel, l'hémat., ou la chimie clinique. Examen histopath. des tissus non effectué. **SCENO = 1092,6 mg/m³**, coloration grisâtre des poumons apparente à l'oeil nu, gain marginal du poids des poumons.
Cutanée, 21 jours	Lapin, NZB, 5/sexe 1000 mg/kg p.c. par jour (dose limite)	CSENO = 1000 mg/kg par jour	Aucune irritation de la peau observée chez aucun des animaux traités. Aucun effet sur les signes cliniques, le poids corporel, la consomm. d'aliments, l'hémat., la chimie clinique, le poids des organes, les examens pathologiques ou histopathologiques.
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE ET SUR L'ONCOGÉNÉCITÉ			
Alimentation, 18 mois	Souris, B6C3F1, 50/sexe/dose, 0, 800, 2400, 7000 ppm (0, 247,4, 807,4, 2354,8 mg/kg par jour chez les mâles, 0, 364,8, 1054,5, 3178,2 mg/kg par jour chez les femelles) pendant 2 ans. 10 souris de chaque sexe par dose ont été destinées à être sacrifiées au bout de 52 semaines	Effets chroniques Mâles. CSENO = 800 ppm (247,4 mg/kg par jour) Femelles. CSENO = 2400 ppm (1054,5 mg/kg par jour) Pouvoir oncogène Mâles. CSENO = 7000 ppm (2354 mg/kg par jour) Femelles. CSENO = 7000 ppm (3178 mg/kg par jour)	Aucun effet associé au composé sur la mortalité, les signes cliniques, le poids corporel, la consomm. d'aliments, l'hémat. ou les examens pathologiques par observation directe. **SCENO (mâles) = 2400 ppm**. Perte de poids des reins, dimin. de la vacuolisation liée au sexe des cellules du tube contourné (mâles). À 7000 ppm.(SCENO des femelles), baisse du p.c./RGPC (mâles), consomm. d'eau sign. accrue (les 2 sexes), hausse de la conc. sérique de la créatinine, de la bilirubine et de l'albumine (mâles), perte de poids rénale (femelles), histopathologie rénale (fréq. accrue de tubes urinaires basophiles dans la partie corticale des reins chez les femelles), troubles rénaux chroniques chez les mâles). Jusqu'à la dose de 7000 ppm, le KBR 2738 n'est pas oncogène chez la souris. Aucune hausse de la fréq. et du spectre des tumeurs, aucun effet sur la latence, qui soient associés au traitement, en comparaison des témoins.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DL_{50}/CL_{50} CSENO (mg/kg/p.c. par jour)	SCENO (mg/kg/p.c. par jour) /ORGANE ATTEINT/ EFFETS IMPORTANTS/ COMMENTAIRES
Alimentation, 2 ans	Rat, Wistar, 0, 500, 5000, 20 000 ppm (0, 28, 292, 1280 mg/kg par jour chez les mâles; 0, 40,415, 2067 mg/kg par jour chez les femelles)	Effets chroniques CSENO = 500 ppm (28 et 40 mg/kg par jour, mâles et femelles, respect.) Pouvoir oncogène CSENO = 20 000 ppm (1280 et 2067 mg/kg par jour, mâles et femelles, respect.)	Aucun effet sur la survie. **SCENO (tox. chronique) = 5000 ppm**. RGPC, baisse de l'eff. alimentaire et consomm. accrue d'aliments chez les femelles. Incidence accrue de l'hyperplasie de la muqueuse caecale chez les mâles, hyperplasie de la moelle osseuse chez les femelles, hématopoïèse extramédullaire accrue au niveau de la rate chez les mâles. À 20 000 ppm, consomm. accrue d'aliments, augm. du nombre de réticulocytes circulants, hypertrophie de la rate visible par observation directe, augm. du poids de la rate (les 2 sexes) et modifications colloïdales thyroïdiennes (les 2 sexes). Jusqu'à la dose de 20 000 ppm, le KBR 2738 n'est pas oncogène. Aux doses testées, aucune hausse de la fréq. et du spectre des tumeurs ni aucun effet sur la latence qui soient associés au traitement, en comparaison des témoins.
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
Sur 2 générations (1 portée par génération)	Rat, SD, 30/sexe/dose, 0, 100, 500, 5000, 20 000 ppm (0, 7,6, 38,2, 406, 1814 mg/kg par jour chez les mâles, 0, 9,0, 44,8, 477, 2043 mg/kg par jour chez les femelles)	Effets systémiques CSENO parentale = 500 ppm (38,2 et 44,8 mg/kg par jour) CSENO néonatale = 500 ppm (38,2 et 44,8 mg/kg par jour) Effets sur la reproduction CSENO = 20 000 ppm (1814, 2043 mg/kg p.c. par jour, mâles et femelles, respect).	**SCENO parentale = 5000 ppm**. Hausse minime des paramètres de la chimie clinique (phosphatase alcaline chez les 2 sexes et de la GGT chez les femelles), variation du poids des organes (baisse du poids de foies et de reins chez les mâles) sans changement histopathologique ou pathologique associé, visible par observation directe. De plus, à 20 000 ppm, chez les parents P/F_1, baisse du p.c. avant l'accouplement (les 2 sexes), perte de p.c. pendant la gestation et l'allaitement, consomm. d'aliments significativement accrue chez les mâles P et les parents F_1 avant l'accouplement, hausse des valeurs des paramètres de la chimie clinique (azote uréique et créatinine chez les 2 sexes), hausse de la GGT chez les mâles, perte de poids de reins chez les femelles P. **SCENO néonatale = 5000 ppm**. Perte de p.c. chez les petits des F_1 et F_2 aux jours 7 à 21 d'allaitement. À 20 000 ppm, hausse de la mortalité chez les petits (après le sevrage, les petits de la F_1 choisis pour être géniteurs, mortalité attribuée à leur petite taille au sevrage). Aucun effet observé sur la reproduction, peu importe les doses testées.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DL_{50}/CL_{50} CSENO (mg/kg/p.c. par jour)	SCENO (mg/kg/p.c. par jour) /ORGANE ATTEINT/ EFFETS IMPORTANTS/ COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUBCHRONIQUE - PAR VOIE RESPIRATOIRE ET CUTANÉE			
Respiratoire, 5 jours	Rat, Wistar, 10/sexe/dose 0, 11.8, 97.7, 1092.6 mg/m³ dans l'air, 6 h par jour pendant 5 jours	CSENO = 97,7 mg/m³ (0.098 mg/L)	Aucun effet associé au composé sur la mortalité, les signes cliniques, le poids corporel, l'hémat., ou la chimie clinique. Examen histopath. des tissus non effectué. **SCENO = 1092,6 mg/m³**, coloration grisâtre des poumons apparente à l'oeil nu, gain marginal du poids des poumons.
Cutanée, 21 jours	Lapin, NZB, 5/sexe 1000 mg/kg p.c. par jour (dose limite)	CSENO = 1000 mg/kg par jour	Aucune irritation de la peau observée chez aucun des animaux traités. Aucun effet sur les signes cliniques, le poids corporel, la consomm. d'aliments, l'hémat., la chimie clinique, le poids des organes, les examens pathologiques ou histopathologiques.
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE ET SUR L'ONCOGÉNÉCITÉ			
Alimentation, 18 mois	Souris, B6C3F1, 50/sexe/dose, 0, 800, 2400, 7000 ppm (0, 247.4, 807.4, 2354.8 mg/kg par jour chez les mâles, 0, 364.8, 1054.5, 3178.2 mg/kg par jour chez les femelles) pendant 2 ans. 10 souris de chaque sexe par dose ont été destinées à être sacrifiées au bout de 52 semaines	Effets chroniques Mâles CSENO = 800 ppm (247.4 mg/kg par jour) Femelles CSENO = 2400 ppm (1054.5 mg/kg par jour) Pouvoir oncogène Mâles CSENO = 7000 ppm (2354 mg/kg par jour) Femelles CSENO = 7000 ppm (3178 mg/kg par jour)	Aucun effet associé au composé sur la mortalité, les signes cliniques, le poids corporel, la consomm. d'aliments, l'hémat. ou les examens pathologiques par observation directe. **SCENO (mâles) = 2400 ppm**. Perte de poids des reins, diminn. de la vacuolisation liée au sexe des cellules du tube contourné (mâles). À 7000 ppm.(SCENO des femelles), baisse du p.c./RGPC (mâles), consomm. d'eau sign. accrue (les 2 sexes), hausse de la conc. sérique de la créatinine, de la bilirubine et de l'albumine (mâles), perte de poids rénale (femelles), histopathologie rénale (fréq. accrue de tubes urinaires basophiles dans la partie corticale des reins chez les femelles), troubles rénaux chroniques chez les mâles). Jusqu'à la dose de 7000 ppm, le KBR 2738 n'est pas oncogène chez la souris. Aucune hausse de la fréq. et du spectre des tumeurs, aucun effet sur la latence, qui soient associés au traitement, en comparaison des témoins.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DL_{50}/CL_{20} CSENO (mg/kg/p.c. par jour)	SCENO (mg/kg/p.c. par jour) /ORGANE ATTEINT/ EFFETS IMPORTANTS/ COMMENTAIRES
Alimentation, 2 ans	Rat, Wistar, 0, 500, 5000, 20 000 ppm (0, 28, 292, 1280 mg/kg par jour chez les mâles; 0, 40,415, 2067 mg/kg par jour chez les femelles)	Effets chroniques CSENO = 500 ppm (28 et 40 mg/kg par jour, mâles et femelles, respect.) Pouvoir oncogène CSENO = 20 000 ppm (1280 et 2067 mg/kg par jour, mâles et femelles, respect.)	Aucun effet sur la survie. **SCENO (tox. chronique) = 5000 ppm**. RGPC, baisse de l'eff. alimentaire et consomm. accrue d'aliments chez les femelles. Incidence accrue de l'hyperplasie de la muqueuse caecale chez les mâles, hyperplasie de la moelle osseuse chez les femelles, hématopoïèse extramédullaire accrue au niveau de la rate chez les mâles. À 20 000 ppm, consomm. accrue d'aliments, augm. du nombre de réticulocytes circulants, hypertrophie de la rate visible par observation directe, augm. du poids de la rate (les 2 sexes) et modifications colloïdales thyroïdiennes (les 2 sexes). Jusqu'à la dose de 20 000 ppm, le KBR 2738 n'est pas oncogène. Aux doses testées, aucune hausse de la fréq. et du spectre des tumeurs ni aucun effet sur la latence qui soient associés au traitement, en comparaison des témoins.
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
Sur 2 générations (1 portée par génération)	Rat, SD, 30/sexe/dose, 0, 100, 500, 5000, 20 000 ppm (0, 7,6, 38,2, 406, 1814 mg/kg par jour chez les mâles; 0, 9,0, 44,8, 477, 2043 mg/kg par jour chez les femelles)	Effets systémiques CSENO parentale = 500 ppm (38,2 et 44,8 mg/kg par jour) CSENO néonatale = 500 ppm (38,2 et 44,8 mg/kg par jour) Effets sur la reproduction CSENO = 20 000 ppm (1814, 2043 mg/kg p.c. par jour, mâles et femelles, respect)	**SCENO parentale = 5000 ppm**. Hausse minime des paramètres de la chimie clinique (phosphatase alcaline chez les 2 sexes et de la GGT chez les femelles), variation du poids des organes (baisse du poids de foies et de reins chez les mâles) sans changement histopathologique ou pathologique associé, visible par observation directe. De plus, à 20 000 ppm, chez les parents P/F_1, baisse du p.c. avant l'accouplement (les 2 sexes), perte de p.c. pendant la gestation et l'allaitement, consomm. d'aliments significativement accrue chez les mâles P et les parents F_1 avant l'accouplement, hausse des valeurs des paramètres de la chimie clinique (azote uréique et créatinine chez les 2 sexes), hausse de la GGT chez les mâles, perte de poids de reins chez les femelles P. **SCENO néonatale = 5000 ppm**. Perte de p.c. chez les petits des F_1 et F_2 aux jours 7 à 21 d'allaitement. À 20 000 ppm, hausse de la mortalité chez les petits (après le sevrage, les petits de la F_1 choisis pour être géniteurs, mortalité attribuée à leur petite taille au sevrage). Aucun effet observé sur la reproduction, peu importe les doses testées.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DL_{50}/CL_{50} CSENO (mg/kg/p.c. par jour)	SCENO (mg/kg/p.c. par jour) /ORGANE ATTEINT/ EFFETS IMPORTANTS/ COMMENTAIRES
Pouvoir tératogène (par gavage)	Rat, SD, 30/dose, 0, 1000 (1044) mg/kg p.c. par jour	Toxicité mère CSENO < 1044 mg/kg par jour Toxicité dévelop. CSENO = 1044 mg/kg par jour (dose limite)	**SCENO (toxicité mère) = 1044 mg/kg par jour**. RGPC durant les jours 6 à 16 de la gestation et baisse de la consomm. d'aliments durant les jours 6 à 11 de la gestation. À la dose de 1044 mg/kg par jour (la plus forte dose testée), le KBR 2738 n'est pas embryotoxique, foetoxique ou tératogène.
Pouvoir tératogène (par gavage)	Lapin, de Russie (CHBB:HM), 16 par dose, 0, 100, 300 ou 1000 mg/kg par jour	Toxicité mère CSENO = 100 mg/kg par jour Toxicité dévelop. CSENO = 300 mg/kg par jour Jusqu'à la dose 1000 mg/kg par jour (la dose limite), le KBR 2738 n'est pas tératogène	**SCENO (toxicité mère) = 300 mg/kg par jour**, prenant pour critères la modification des produits d'excrétion (urine décolorée, petites scybales), le RGPC et la dimin. de la consomm. d'aliments (pendant la 1ère sem. de traitement), un poids placentaire plus légère. **SCENO (toxicité dével.) = 1000 mg/kg par jour**. Baisse marginale du poids des foetus (mâles), ossification retardée (5e vert. sternale et 15e vert. caudale). Il existe une corrélation entre tous les effets sur le dévelop. intra-utérin et la toxicité pour la mère.
ÉTUDE SUR LA NEUROTOXICITÉ			
Orale, par gavage	Rat, Wistar, 12/sexe/dose, 0, 200, 630, 2000 mg/kg, dose unique administrée par voie orale	CSENO (mâles) = 630 mg/kg CSENO (femelles) = 2000 mg/kg	**SCENO (mâles) = 2000 mg/kg**, prenant pour critère la toxicité aiguë marginale indiquée par l'abaiss. de la temp. du corps (côlon) chez un mâle le jour du traitement (jour 0), la situation s'étant rétablie au jour 7. La BOF n'a pas été modifiée chez les femelles.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DL_{50}/CL_{50} CSENO (mg/kg/p.c. par jour)	SCENO (mg/kg/p.c. par jour) /ORGANE ATTEINT/ EFFETS IMPORTANTS/ COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA MUTAGÉNÉCITÉ			
ÉTUDE	**ESPÈCE /SOUCHE OU TYPE DE CELLULES**	**DOSE EMPLOYÉE**	**EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES**
Salmonella, test d'Ames, *in vitro*	*S. typhimurium*, TA 1535, Ta 1537, TA 98 et TA 100	0, 62,5, 125, 250, 500, 1000, 2000, 5000 µg/plaque (+/-S9)	Négatif
Mutations de gènes de cellules de mammifères, *in vitro*	Cellules CHO	6, 30, 150 µg/mL sans S9, et 2, 20, 120 µg/mL avec S9 (activateur métabolique)	Négatif
Essais chromosomiques *in vitro*	Fibroblastes pulmonaires de hamster chinois (locus HGPRT)	0, 25, 50, 75, 100, 125, 150 µg/mL	Négatif
Essai de synthèse non programmée de l'ADN *in vitro*	Hépatocytes de rat	2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 30,0, 40,0 µg/mL	Négatif
Essai cytogénétique sur des mammifères (micronoyaux) *in vivo*	Souris, souche NMRI	750 mg/kg p.c., sacrifice de sujets au bout de 16, 24 et 48 h suivant l'administration de la dose	Négatif

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DL_{50}/CL_{50} CSENO (mg/kg/p.c. par jour)	SCENO (mg/kg/p.c. par jour) /ORGANE ATTEINT/ EFFETS IMPORTANTS/ COMMENTAIRES
Pouvoir tératogène (par gavage)	Rat, SD, 30/dose, 0, 1000 (1044) mg/kg p.c. par jour	Toxicité mère CSENO < 1044 mg/kg par jour Toxicité dévelop. CSENO = 1044 mg/kg par jour (dose limite)	**SCENO (toxicité mère) = 1044 mg/kg par jour**. RGPC durant les jours 6 à 16 de la gestation et baisse de la consomm. d'aliments durant les jours 6 à 11 de la gestation. À la dose de 1044 mg/kg par jour (la plus forte dose testée), le KBR 2738 n'est pas embryotoxique, foetoxique ou tératogène.
Pouvoir tératogène (par gavage)	Lapin, de Russie (CHBB:HM), 16 par dose, 0, 100, 300 ou 1000 mg/kg par jour	Toxicité mère CSENO = 100 mg/kg par jour Toxicité dévelop. CSENO = 300 mg/kg par jour Jusqu'à la dose 1000 mg/kg par jour (la dose limite), le KBR 2738 n'est pas tératogène	**SCENO (toxicité mère) = 300 mg/kg par jour**, prenant pour critères la modification des produits d'excrétion (urine décolorée, petites scybales), le RGPC et la dimin. de la consomm. d'aliments (pendant la 1ère sem. de traitement), un poids placentaire plus légère. **SCENO (toxicité dével.) = 1000 mg/kg par jour**. Baisse marginale du poids des foetus (mâles), ossification retardée (5e vert. sternale et 15e vert. caudale). Il existe une corrélation entre tous les effets sur le dévelop. intra-utérin et la toxicité pour la mère.
ÉTUDE SUR LA NEUROTOXICITÉ			
Orale, par gavage	Rat, Wistar, 12/sexe/dose, 0, 200, 630, 2000 mg/kg, dose unique administrée par voie orale	CSENO (mâles) = 630 mg/kg CSENO (femelles) = 2000 mg/kg	**SCENO (mâles) = 2000 mg/kg**, prenant pour critère la toxicité aiguë marginale indiquée par l'abaiss. de la temp. du corps (côlon) chez un mâle le jour du traitement (jour 0), la situation s'étant rétablie au jour 7. La BOF n'a pas été modifiée chez les femelles.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DL_{50}/CL_{50} CSENO (mg/kg/p.c. par jour)	SCENO (mg/kg/p.c. par jour) /ORGANE ATTEINT/ EFFETS IMPORTANTS/ COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA MUTAGÉNÉCITÉ			
ÉTUDE	**ESPÈCE /SOUCHE OU TYPE DE CELLULES**	**DOSE EMPLOYÉE**	**EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES**
Salmonella, test d'Ames, *in vitro*	*S. typhimurium*, TA 1535, Ta 1537, TA 98 et TA 100	0, 62,5, 125, 250, 500, 1000, 2000, 5000 µg/plaque (+/-S9)	Négatif
Mutations de gènes de cellules de mammifères, *in vitro*	Cellules CHO	6, 30, 150 µg/mL sans S9, et 2, 20, 120 µg/mL avec S9 (activateur métabolique)	Négatif
Essais chromosomiques *in vitro*	Fibroblastes pulmonaires de hamster chinois (locus HGPRT)	0, 25, 50, 75, 100, 125, 150 µg/mL	Négatif
Essai de synthèse non programmée de l'ADN *in vitro*	Hépatocytes de rat	2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 30.0, 40.0 µg/mL	Négatif
Essai cytogénétique sur des mammifères (micronoyaux) *in vivo*	Souris, souche NMRI	750 mg/kg p.c., sacrifice de sujets au bout de 16, 24 et 48 h suivant l'administration de la dose	Négatif